



CECMED

Servicio Informativo del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos

Año 8 Número 40 Enero-marzo 2002

EDITORIAL 1

CIENCIA 2

ACTUALIDADES

Medicamentos OTC para
la tos: Realmente eficaces? 6

La cafeína no afecta al desarrollo
del feto 6

Retiro del mercado del principio
activo cerivastatina por casos
severos de rabdomiolisis en Perú
y España 7

El negocio del medicamento
Revistas médicas denuncian
presión de farmacéuticas en la
investigación 8

Del CECMED

Relaciones Internacionales 9

Capacitación 10

Se ha concluido un año de trabajo he iniciado una nueva etapa donde, el perfeccionamiento continuo será una constante entre nosotros para lograr que la institución alcance los objetivos de excelencia propuestos.

Si nuestra organización define sus procesos y es capaz de introducir beneficios en el conjunto de operaciones que realiza, ello tendrá su reflejo en los niveles de servicio y un aumento de su competencia.

El desarrollo de la cultura y el aumento de valores y normas de convivencia que caracteriza la identidad y la actitud del CECMED, han ido introduciendo de forma continua los nuevos comportamientos derivados de los cambios estructurales y estratégicos que hemos adoptado.

Por esa razón continuaremos estimulando las siguientes actitudes:

- Que la dirección asuma riesgos.
- Que participen todos los trabajadores miembros de la organización.
- Que se incentive la creatividad.
- Que se compartan responsabilidades.

Una necesidad imprescindible para el éxito es seguir introduciendo nuevas ideas en nuestras actividades y explotar al máximo la creatividad de nuestros trabajadores.

El pensamiento creador requiere una actitud y un comportamiento que despierte la curiosidad de todos. Su objetivo debe consistir en obtener beneficios de los conocimientos y experiencias para transformar lo ordinario en extraordinario.

Por ello exhortamos a la participación de nuestros usuarios en el alerta, la sugerencia y la observación oportuna como beneficiarios propios del CECMED.

Los logros que alcancemos dependerán del trabajo de todos, con una acertada dirección y capacidad para movilizar a todos los trabajadores en este empeño con entusiasmo y lealtad.

La experiencia alcanzada en el cumplimiento de los compromisos trazados el pasado año demostró toda la capacidad potencial, intelectual y creativa que es posible desarrollar.

Ahora nos corresponde reformular esos compromisos, seguir adelante y ratificar nuestra decisión de cumplir exitosamente los nuevos objetivos propuestos.

Método alternativo para determinar concentración de iones aluminio en vacunas

MSc. Liana Figueras Ferradás - LCC III
Resumen de Tesis de Maestría

Desarrollo:

Tomando como base la técnica analítica para la valoración del gel de hidróxido de aluminio materia prima, descrita en The United States Pharmacopoeia (USP), se realizaron modificaciones con la finalidad de adaptar dicha metodología a la determinación de la concentración de iones aluminio en vacunas. Se estudiaron factores como: cantidad de muestra necesaria, concentración de las soluciones valoradas (EDTA y sulfato de zinc), así como volumen necesario de solución valorada de EDTA para la reacción con los iones aluminio disueltos. Los ensayos se realizaron en soluciones de material de referencia de trabajo de gel de hidróxido de aluminio desecado a concentraciones de 0,35 mg/mL y 1,25 mg/mL de iones Al^{3+} respectivamente.

La USP recomienda para esta valoración, una cantidad de muestra equivalente a 20,77 mg de iones aluminio que son determinados mediante una volumetría por formación de complejo por retroceso haciendo reaccionar los iones aluminio

con solución de EDTA en exceso, titulando el exceso con solución de sulfato de zinc 0,05 M, utilizando ditizona como indicador del punto final.

Se calcularon los equivalentes de iones aluminio cuando se consume 1 mL de la solución valorada de EDTA en el intervalo de concentraciones de 0,01 M a 0,05 M y los consumos teóricos de las muestras para cuando se analiza un volumen de 1 o 2 mL de las mismas.

En la Tabla I se muestran los resultados del estudio de estas variables. Los resultados son el promedio de tres réplicas de análisis.

Se observó que al aumentar la concentración de la solución de EDTA, disminuye el consumo del valorante. Se comprobó además, que cuando se trabaja con un volumen de 2 mL de muestra, el consumo de valorante es mayor facilitando la determinación cuantitativa del analito.

Tomando en consideración esos resultados, se determinó emplear en el análisis un volumen de 2 mL de muestra (equivalente a 1 mg/mL de iones aluminio) y una solución de EDTA de concentración 0,01M.

El volumen de EDTA 0,01 M, necesario para la reacción con los iones Al^{3+} presentes, fue hallado a partir de los consumos teóricos de la Tabla I.

Tabla I Resultados del estudio: cantidad de muestra y concentración de EDTA

[EDTA]	0,01 M		0,02 M		0,03 M		0,04 M		0,05 M	
Eq. Al ³⁺	0,27		0,54		0,81		1,08		1,35	
Límite inferior de iones Al ³⁺ en la muestra: 0,35 mg/mL										
Cons. EDTA	Teó.	Prac.	Teó.	Prac.	Teó.	Prac.	Teó.	Prac.	Teó.	Prac.
Cant. M.	(mL)	(mL)	(mL)	(mL)	(mL)	(mL)	(mL)	(mL)	(mL)	(mL)
1 mL	1,3	1,35	0,6	0,6	0,4	0,35	0,3	0,3	0,3	0,25
2 mL	2,6	2,5	1,3	1,2	0,9	0,8	0,6	0,6	0,5	0,55
Límite superior de iones Al ³⁺ en la muestra: 1,25 mg/mL										
Cons. EDTA	Teó.	Prac.	Teó.	Prac.	Teó.	Prac.	Teó.	Prac.	Teó.	Prac.
Cant. M.	(mL)	(mL)	(mL)	(mL)	(mL)	(mL)	(mL)	(mL)	(mL)	(mL)
1 mL	4,6	4,75	2,3	2,25	1,5	1,5	1,2	1,15	0,9	1,05
2 mL	9,3	9,5	4,6	4,45	3,1	3,2	2,3	2,4	1,8	1,95

Teniendo en cuenta que la reacción ocurre entre los iones Al^{3+} y el EDTA, determinándose de forma indirecta la concentración de iones aluminio por la valoración del exceso de EDTA con la solución de sulfato de zinc 0,01 M, se estableció un volumen de EDTA de 25,0 mL, cantidad suficiente para la formación del complejo en las condiciones establecidas para el análisis. Esto fue justificado por el hecho de que las muestras que contenían elevadas concentraciones de iones Al^{3+} o estaban cerca del límite superior, los consumos teórico y práctico de EDTA se encontraron alrededor de los 9,3 mL y 9,5 mL respectivamente, por lo que al utilizar 10,0 mL de EDTA 0,01M, se corre el riesgo de que la cantidad no sea suficiente para la reacción cuantitativa, quedando iones aluminio sin reaccionar.

Se realizó una comparación entre la técnica propuesta (método Zn/Ditizona) y la técnica oficial descrita en la Farmacopea Británica (método Cu/PAN), que fueron ensayadas en las soluciones de material de referencia de concentraciones: 0,50 y 1,25 mg/mL de iones Al^{3+} respectivamente. Además, se ensayaron en lotes de productos terminados de vacunas (Vacuna Anti-Hepatitis B Recombinante y Vacuna Difteria-Tétanos-Pertusis).

La prueba F de razón de varianzas dio valores $F_{exp} = 0,481$ y $F_{exp} = 0,443$ para las concentraciones de 0,50 mg/mL y 1,25 mg/mL de iones Al^{3+} respectivamente, (Valor $F_{tab} = 3,18$; $G_{l1} = 9$; $G_{l2} = 9$, $p = 0,05$), cumpliéndose que $F_{exp} < F_{tab}$, indicando homogeneidad de las varianzas y por tanto la no existencia de diferencias significativas entre las precisiones de los métodos.

La prueba T a la diferencia entre las medias de las dos series de resultados, partiendo de varianzas homogéneas, reportó valores de $t_{\text{exp}} = 0,069$ y $t_{\text{exp}} = 0,0004$ para las concentraciones de 0,50 mg/mL y 1,25 mg/mL de iones Al^{3+} respectivamente, (Valor $t_{\text{tab}} = 1,734$; $\text{Gl} = 18$, $p = 0,05$), cumpliendo el criterio de $t_{\text{exp}} < t_{\text{tab}}$, indicando que no hubo diferencias significativas entre las medias.

Los coeficientes de variación del porciento de recuperación para cada técnica en las concentraciones estudiadas fueron inferiores al 5% demostrando la repetibilidad de los métodos.

Los resultados del estudio de la comparación en los lotes de vacunas: Vacuna Anti-Hepatitis B Recombinante Lote 56200 y Vacuna Adsorbida Difteria – Tétanos - Pertusis Lote E-39863-B, se muestran en la Tabla II. La prueba F aplicada a los valores dio que las varianzas son homogéneas y la Prueba T confirmó que no existen diferencias significativas entre las mismas.

La Tabla II muestra el resumen de los resultados obtenidos durante los estudios de comparación realizados para determinar concentración de iones Al^{3+} .

Tabla II Resultados de la comparación de los métodos

Concentración Teórica de iones Al^{3+} : 0,50 mg/mL		
	Método Zn/Ditizona	Método Cu/PAN
Promedios	0,50 mg/mL	0,51 mg/mL
	0,0081	0,0103
CV	1,63 %	2,04 %
Concentración Teórica de iones Al^{3+} : 1,25 mg/mL		
	Método Zn/Ditizona	Método Cu/PAN
Promedios	1,25 mg/mL	1,25 mg/mL
	0,01	0,008
CV	0,80 %	0,61 %
Vacuna anti-Hepatitis B Recombinante		
	Método Zn/Ditizona	Método Cu/PAN
Promedios	0,50 mg/mL	0,50 mg/mL
	0,008	0,011
CV	1,6 %	2,2 %
Vacuna Adsorbida Difteria – Tétanos - Pertusis		
	Método Zn/Ditizona	Método Cu/PAN
Promedios	0,77 mg/mL	0,76 mg/mL
	0,005	0,009
CV	0,65 %	1,18 %

Los estudios comparativos demuestran la correlación que existe entre las técnicas estudiadas, por tanto no existen diferencias significativas entre los resultados obtenidos por cada una de ellas.

cuantitativa en el control de calidad y/o en estudios de estabilidad de materias primas o principios activos de medicamentos, 1996.

Referencias:

- 1- Figueras, L. Metodologías analíticas para la evaluación de la calidad de las vacunas [Tesis de Maestría en Química Analítica]. Ciudad de La Habana: CECMED; 2002.
- 2- Jeffery GH, Bassett J, Mendham J, Denney RC. Análisis titrimétrico. VOGEL. Análisis Química Cuantitativa. 5ta Ed., 213-216; 1992.
- 3- Jeffery GH, Bassett J, Mendham J, Denney RC. Titulaciones complejométricas. VOGEL. Análisis Química Cuantitativa. 5ta Ed., 254-265; 1992.
- 4- The International Pharmacopoeia. Aluminium hydroxide. Quality Specifications. World Health Organization. 3ra Ed. Vol. 3: 15-16; 1988.
- 5- British Pharmacopoeia. Aluminium in Adsorbed Vaccines. Vol. 2: A230; 1998.
- 6- The United States Pharmacopoeia. Aluminium hydroxide gel. 24 Ed.: 87; 2000.
- 7- FDA "International Conference on Harmonisation; Draft Guideline on the Validation of Analytical Procedures: Methodology; Availability; Notice"; 1996.
- 8- The United States Pharmacopoeia. Validation of Compendial Methods. 24 Ed.: 2149-2152; 2000.
- 9- The United States Pharmacopoeia. Soluciones volumétricas. 24 Ed.: 2243, 2245; 2000.
- 10- González, R. y col. Protocolo de validación de técnicas analíticas para la determinación

ACTUALIDADES

La cafeína no afecta al desarrollo del feto

Los resultados de una investigación que se publica este mes en "American Journal of Epidemiology" afirman que la cafeína no afecta al crecimiento de los fetos. El trabajo que ha desarrollado el equipo de Sven Cnattingius, del Instituto de Karolinska, en Estocolmo, Suecia, sugiere que no existe relación alguna entre el consumo moderado de cafeína y una reducción del peso del feto, su desarrollo y su edad gestacional.

Este equipo de investigadores ha revisado los casos de 900 mujeres embarazadas consumidoras habituales de café y de los hijos que tuvieron. Los resultados mostraron que, mientras que el consumo de tabaco durante el tercer trimestre de embarazo estaba relacionado con una mayor probabilidad de bajo peso al nacer, la ingesta de cafeína no se asociaba con un mayor incremento en la posibilidad de problemas de crecimiento.

Fuente: Am J. Epi 2002; 155: 429-436

Medicamentos OTC para la tos: Realmente eficaces?

El consumo de medicamentos para la tos, de venta libre (OTC) ha aumentado considerablemente. Muchas personas los usan como primera línea para su tratamiento, sólo basados en la experiencia empírica de que "funcionan bien", afirmación que indudablemente carece de sustento científico.

Un estudio realizado por Schroeder y Fahey reveló que la recomendación de medicamentos OTC para la tos aguda en pacientes adultos no se justifica de acuerdo con la evidencia disponible. Los autores concuerdan, que aunque en general son medicamentos bien tolerados, su consumo puede significar un gasto innecesario.

El estudio publicado recientemente, se basó en ensayos clínicos controlados y aleatorios que permitieron hacer una comparación entre las preparaciones OTC y el placebo en pacientes ambulatorios adultos con infección del tracto respiratorio superior y que presentaron tos sintomática. Luego de recurrir a muchas fuentes bibliográficas, solo 15 ensayos clínicos con un total de 2 166 participantes cumplieron los criterios de

inclusión. Varios de ellos, sin embargo tenían deficiente calidad metodológica y fueron patrocinados por la industria farmacéutica. Otros no reportaban fuentes de financiamiento o conflicto de intereses. En 9 estudios el tratamiento activo no fue mejor que el placebo. Los resultados positivos de los 6 restantes tuvieron

Estudio revela que el consumo puede significar un gasto innecesario

relevancia clínica cuestionable. Se encontró evidencia contradictoria de la efec-

tividad de los antitusígenos, expectorantes, combinaciones de antihistamínico con expectorante o descongestionante y otras combinaciones comparadas con placebo.

Fuente: BMJ Feb 2002; 324:329

Retiro del mercado del principio activo cerivastatina por casos severos de rabdomiolisis en Perú y España

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud de Perú ante la información de casos, algunas veces fatales, de rabdomiólisis seria reacción adversa de tipo muscular- y la decisión de la Droguería BAYER S.A. de retirar voluntariamente del mercado nacional el hipolipemiente CERIVASTATINA. La información disponible da a conocer que los casos fatales de rabdomiólisis

asociados al uso del principio activo CERIVASTATINA han sido reportados más frecuentemente cuando el principio activo es usado en altas dosis, en pacientes ancianos y principalmente por el uso en combinación con gemfibrozilo, otro medicamento hipolipemiante.

Evaluándose la información disponible sobre la seguridad de este fármaco se ha decidido cancelar el Registro Sanitario de los comprimidos de 0.8 mg. y suspender el Registro Sanitario de los comprimidos cuyas concentraciones corresponden a 0.1, 0.2, 0.3 y 0.4 mg. hasta que información suficiente garantice el uso seguro de este principio activo.

Por otra parte, la Agencia Española del Medicamento, a solicitud del laboratorio farmacéutico Bayer suspende temporalmente las especialidades que contienen este principio activo.

Resumido por Lic. Raúl Yañez
Fuente: [http:// www.minsa.gov.pe](http://www.minsa.gov.pe)
<http:// www.agedmed .es>

El negocio del medicamento

En Argentina, existen alrededor de 1600 principios activos, contenidos en aproximadamente 16000 nombres comerciales. La variación de precios entre el genérico y uno de marca llega hasta un mil por ciento, lo que constituye una transferencia de recursos de los

consumidores a los laboratorios de más de 1500 millones de pesos anuales.

Al respecto, el Secretario de Defensa de la Competencia y del Consumidor, Hugo Miguens, criticó "la actitud de algunos médicos que reciben una coima de los laboratorios farmacéuticos para recetar ciertas marcas a sus pacientes". Una práctica muy extendida en Argentina, por algunos laboratorios farmacéuticos, es el pago de viajes al exterior para asistir a ciertos congresos médicos, por lo general acompañados de turismo y placer.

Existen consultoras -Audit Pharma es la principal en Argentina- que consiguen fotocopias de las recetas archivadas en las farmacias, para catalogar a los médicos de acuerdo al nivel de prescripción; la información es vendida a los laboratorios. Los laboratorios procesan la información y luego clasifican a los médicos en categorías A, B o C, de acuerdo al nivel de prescripción de sus marcas. Dependiendo del nivel de prescripción, el medico es premiado con participación en congresos, generalmente en el extranjero, o de lo contrario es bombardeado por propaganda (folletos, muestra médicas, etc) o eventualmente le facilitan algún viaje para atraerlo, cuenta alguien involucrado en este circuito. Aunque la mayoría de los involucrados reconocen (off the record) que existen los viajes de regalos, solo el presidente del gremio de los visitantes médicos reconoció esto

públicamente, ante el diario local La Voz del Interior.

Fuente: Boletín AIS - LAC No. 69 diciembre 2001

Revistas médicas denuncian presión de farmacéuticas en la investigación

Trece revistas de medicina del mundo publicaron una editorial advirtiendo que la política de las compañías farmacéuticas de financiar trabajos científicos influye negativamente sobre la investigación médica. Según *The Financial Times*, las farmacéuticas destinan el 60% de sus subvenciones a las llamadas organizaciones de estudio por contrato (CROs, por sus siglas en inglés). Estos equipos, en opinión de los editores de la revista presentan conclusiones "poco trabajadas y con pruebas insuficientes;" incluso, los resultados pueden ser ocultados si no son favorables para la empresa que los patrocina.

El aviso apareció simultáneamente en trece revistas publicadas en Estados Unidos, Noruega, Holanda, Australia, Nueva Zelanda, Canadá y Dinamarca entre ellas revistas biomédicas tan prestigiosas como *The Lancet*, *The New England Journal of Medicine*, *The Journal of The American Medical Association*.

Richar Horton, editor de *The Lancet*, declaró: "Estamos hartos de ser manipulados por la industria farmacéutica". El 90% de los estudios científicos sobre nuevos fármacos que llegan a nuestra redacción están tan manipulados a favor del producto que no pueden ser publicados sin una revisión previa. Las investigaciones se usan más como ejercicio de mercadeo que como trabajo científico.

A partir de ahora las revistas se han comprometido a investigar los compromisos financieros implicados en todos los estudios que reciban. Igualmente, la American Medical Association exhortó a las universidades y hospitales estadounidenses a revelar cualquier interés económico que pudiera esconderse detrás de las pruebas de fármacos que lleven a cabo.

Fuente: Boletín AIS - LAC No. 69 diciembre 2001

Del CECMED

Relaciones Internacionales

Durante el primer trimestre del año recibimos en el centro visitas de delegaciones de los siguientes países:

- Francia
- Malasia

- Inglaterra
- España
- Alemania
- Estados Unidos
- Brasil
- Bulgaria
- Perú
- Panamá

Entre las visitas de mayor connotación se encontraron la delegación de la Autoridad Nacional Reguladora de Malasia y la delegación de empresarios norteamericanos, en ambos casos fue de interés conocer el desarrollo de la Industria Médico-Farmacéutica y Biotecnológica y el funcionamiento de la Autoridad Nacional Reguladora de Cuba.

De Armonización

Cumplimentado los acuerdos de Intercambio Científico Técnico para la Armonización de Criterios de Evaluación y Registros Sanitarios entre representantes del CECMED por Cuba, del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" y el Ministerio de Salud y Desarrollo Social por la República Bolivariana de Venezuela en este año se han celebrado dos reuniones.

Entre el 29 de enero y el primero de febrero del 2002 se celebró en el CECMED en Cuba la segunda reunión de Armonización de Criterios de Evaluación

y Registros Sanitarios con los temas de Intercambiabilidad Terapéutica, Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia y Estudios de Estabilidad para el Registro. De ella emanaron 16 acuerdos.

El 14 y el 15 de marzo se celebró la tercera reunión en Caracas, República Bolivariana de Venezuela, con los temas de Normas de Estabilidad y Liberación de Lotes para Productos Biológicos, Normas de Etiquetas y Empaque y Productos sin Prescripción Facultativa. La reunión concluyó satisfactoriamente con 12 acuerdos entre los que se encuentra la fecha de la próxima reunión que se realizará en Ciudad de La Habana.

De Aceptabilidad

La aceptabilidad de la Organización Mundial de la Salud - OMS para la vacuna Antihepatitis B recombinante, producida por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología - CIGB, fue informado oficialmente a principios de este año a nuestro país, después de la inspección realizada en octubre del año 2000 por inspectores de la OMS al CECMED, CIGB y Centro Nacional de Biopreparados - BIOCEN.

En octubre del presente la OMS realizará una visita de seguimiento a las instituciones mencionadas como está establecido para los países precalificados.

Capacitación

Cursos impartidos por especialistas del CECMED

La Calidad de los Reactivos para Diagnosticos 18 de marzo CECMED

En el marco de IV Congreso Nacional de Patología Clínica se impartió este curso con la participación de delegados nacionales y extranjeros vinculados a los laboratorios clínicos por la actividad asistencial, docente y/o de investigación.

Objetivos

1. Brindar información actualizada sobre los requisitos y los procedimientos del Registro Sanitario de Diagnosticadores.
2. Propiciar el debate sobre el impacto social del Registro Sanitario de Diagnosticadores.
3. Fomentar la cultura regulatoria y el intercambio de experiencias entre los participantes.

Requerimientos y Evaluación de Estudios de Estabilidad para el Registro de Medicamentos Del 18 al 23 de marzo CECMED

Con 45 especialistas involucrados en la actividad de investigación de medi-

camento y biológicos y la preparación de expedientes para su registro de instituciones de todo el país.

Objetivos: Introducir a los participantes en la temática relacionada con la importancia e impacto, así como los aspectos focales de los estudios de estabilidad que se presentan para respaldar el plazo de validez en el Registro de los Medicamentos. Abordar las tendencias más actualizadas acerca de los aspectos reguladores y requerimientos necesarios para la evaluación de los estudios de estabilidad para el Registro de:

- Sustancias farmacéuticas activas nuevas y conocidas
- Productos farmacéuticos nuevos y conocidos, en particular para vacunas
- Sustancias y productos farmacéuticos biológicos y biotecnológicos

Preparar a los especialistas para acometer el diseño, ejecución, presentación y evaluación de los estudios de estabilidad de las Solicitudes de Trámites en el Registro de Medicamentos, con el enfoque de las nuevas regulaciones de la Autoridad Reguladora de Medicamentos de Cuba (CECMED), las que entrarán en vigor a partir del mes de abril del presente año.

Trascendencia e Impacto: Actualizar a los participantes en las tendencias internacionales para los estudios de estabilidad vigentes y dar a conocer las

nuevas regulaciones del CECMED sobre estudios de estabilidad para los ingredientes farmacéuticos activos, productos farmacéuticos nuevos y conocidos y productos biológicos y biotecnológicos. Ejercitar a los participantes en los aspectos metodológicos del diseño de la evaluación de los estudios de estabilidad como parte del proceso de evaluación de calidad para el Registro de los Medicamentos.

Comité Editorial

Lic. Rolando Domínguez Morales, Dra. Santa D. Orta Hernández, Lic. Raúl Yáñez Vega, Lic. Erich Duque Gil

Diseño y edición: Silvia Sentmanat Pina

Impresión: Centro de Información Especializada en Medicamentos – CIEM

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos -**CECMED**

Tel: (537) 2718645, 2718767 Fax: (537) 2714023 E-mail: ciem@cecmmed.sld.cu

