

Vigilancia de Medicamentos en Cuba. Desarrollo actual y nuevos retos.

Celeste Sánchez G.¹, Reynaldo Hevia P.², Ácida Hernández M.³, Rafael Pérez C.⁴

Resumen

La vigilancia postcomercialización es relevante para asegurar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos por lo que el artículo caracterizó el estado actual del sistema de vigilancia de Cuba, sus logros y perspectivas a partir de revisión de documentos publicados e inéditos y entrevistas con expertos.

Se describió el sistema en base a su estructura, bases legales y técnicas, operatividad, métodos de notificación, resultados, retos y proyecciones. Entre los resultados relevantes se discuten sus fortalezas en la organización, el elevado número de notificaciones de eventos adversos y el incremento de programas de vigilancia activa e intensiva. Se exponen experiencias de trabajo conjunto en investigaciones de eventos en vacunas, productos cuya vigilancia es diana de varias tareas priorizadas de mejoramiento.

Se concluyó que el desarrollo del sistema de vigilancia postcomercialización cubano coordinado por la Autoridad Reguladora Nacional (CECMED) se benefició con las características centralizadas de fabricación, importación, distribución de medicamentos nacional, así como de la excelencia de la atención en salud pública. El CECMED logró desarrollar y consolidar las estructuras y bases metodológicas del sistema para el adecuado respaldo y funcionalidad de la vigilancia para medicamentos y vacunas, lo que le ha permitido asumir nuevos retos para su perfeccionamiento.

Palabras clave: Vigilancia postcomercialización, farmacovigilancia en Cuba, Vigilancia de medicamentos y vacunas.

¹ Licenciada en Bioquímica Farmacéutica, Máster en Tecnología y Control de Medicamentos, Doctora en Ciencias Farmacéuticas, Asesora Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED)

² Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. MSc. Toxicología Clínica, Jefe del Departamento de Vigilancia Post Comercialización, CECMED

³ Especialista Primer Grado en Pediatría, MSc, Toxicología Clínica, Especialista del Departamento de Vigilancia Post Comercialización, CECMED

⁴ Doctor en Ciencias Médicas, Especialista en Toxicología, Director CECMED.

Introducción.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera la vigilancia postcomercialización una de las funciones básicas de regulación y control de las Autoridades Nacionales Reguladoras de Medicamentos (ARN) y para las vacunas, es una de las dos funciones que deben ejercer todas las ARN, con independencia del nivel de desarrollo y de la fuente de obtención de las vacunas.⁽¹⁾

Esta vigilancia es relevante para asegurar que la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos se mantenga conforme el diseño, a través de un sistema con prácticas adecuadas de transportación, almacenamiento y distribución, que permita el esperado desempeño una vez administrados.

Este artículo tiene como objetivos caracterizar el estado actual del sistema de vigilancia de Cuba, sus logros y perspectivas.

Métodos.

Se ha realizado una revisión de artículos publicados y de documentos inéditos. Se han entrevistado expertos y funcionarios con roles relevantes en la vigilancia de medicamentos nacional.

Resultados.

Estructura y organización:

La actual estructura del sistema de vigilancia de medicamentos, está compuesta por varios efectores y tiene al Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), como efector principal.⁽²⁾ 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, como sigue:

- *Fabricantes.* Cada fabricante nacional cuenta con su sistema de calidad y personal designado para la vigilancia. Como nivel de coordinación para productores de medicamentos genéricos y biotecnológicos del Polo Científico, actúa la Dirección de Calidad del Grupo Empresarial Químico-Farmacéutico (QUIMEFA), del Ministerio de la Industria Básica. La producción de medicamentos en Cuba es centralizada e incluye 24 empresas farmacéuticas.
- *Distribución mayorista.* Cada distribuidor posee un departamento de calidad y un

responsable de vigilancia. Como complemento, la Dirección de Calidad de la Empresa Comercializadora de Medicamentos (EMCOMED), funciona como coordinadora de las acciones de vigilancia a este nivel. Esta distribución es centralizada y cuenta con 24 droguerías en todo el país.

- *Distribución minorista.* Está compuesta por 3 545 instituciones, de ellas 2 038 farmacias (incluye 224 farmacias hospitalarias y 571 ubicadas en policlínicos) y puntos de expendio en 712 instituciones de salud. La vigilancia se coordina por un Departamento de Farmacia en cada Provincia y uno Nacional, este último subordinado a la Dirección de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias del Ministerio de Salud Pública (MINSAP).
- *Importación.* Son dos los grandes importadores de medicamentos, que intervienen como apoyo ante problemas con los productos que importan.
- *Red de Farmacoepidemiología.* Creada en 1998 con la participación de los 169 municipios del país. Cuenta con profesionales especializados en farmacoepidemiología y entre otras actividades realiza la farmacovigilancia. Los niveles provinciales de esta red comprenden las 14 provincias y el municipio especial. El trabajo es cohesionado a nivel nacional por la Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia (UCFv), ubicada en la Dirección de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias.⁽³⁾
- *Sistema de Toxicovigilancia.* Posee una Red de Toxicovigilancia integrada por tres centros regionales localizados al oriente y centro de la isla. El Centro Nacional de Toxicología, (CENATOX) creado en 1986 en La Habana, es la instancia de supervisión y control al que tributa la red las informaciones sobre reacciones adversas (RAM) e intoxicaciones con medicamentos y eventos supuestamente atribuibles a la inmunización o vacunación (ESAVI).
- *Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos Consecutivos a la Vacunación*

del Programa Ampliado de Inmunización (PAI). Realiza la vigilancia especializada de vacunas. El PAI funciona desde 1962 con representantes municipales y provinciales, supervisado por el Jefe del Programa en el Viceministerio de Higiene y Epidemiología del MINSAP. Desde 1999 desarrolló un sistema de vigilancia de seguridad.⁽⁴⁾

- **ANR:** Desde 2005 el CECMED estableció un departamento de vigilancia postcomercialización en la Vicedirección de Inspección, Vigilancia y Control.
- **Notificadores:** Son los profesionales y técnicos de salud vinculados a los medicamentos, los pacientes, consumidores y el público en general.

En la figura No. 1 se muestra esta organización.

Bases Legales y técnicas:

La actividad del Sistema de Vigilancia Postcomercialización de Medicamentos se sustenta en una regulación rectora aprobada en 2007, el Reglamento para la vigilancia,⁽⁵⁾ ahora en fase de actualización, que establece las pautas y responsabilidades de cada efector, interrelaciones, operatividad, régimen de medidas y brinda una plataforma para otras disposiciones como las referidas a comunicaciones expeditas y periódicas, investigación de ESAVI e informes periódicos de seguridad.⁽⁶⁻⁸⁾

Las "Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia",⁽⁹⁾ constituyen desde 2006 el marco metodológico de la red, su UCFv y para esta rama de la vigilancia.

Dentro del Sistema de Gestión de la Calidad del CECMED, la Vigilancia Postcomercialización es uno de los Procesos de Realización sujeto a revisión y monitoreo para su mejora continua.

Operatividad del Sistema:

El sistema funciona con una estrecha interrelación y comunicaciones frecuentes entre sus efectores, incluyendo al Departamento de Vigilancia Postcomercialización del CECMED, donde funciona un Observatorio de problemas relacionados con la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos.

Se mantienen dos tipos de información fundamentales de acuerdo con la rapidez con la que se transmiten:

- **Comunicación expedita.** Información inmediata, libre de trámites para facilitar

la alerta/acción y toma de decisiones inmediatas. Se utiliza para:

Casos individuales de reacciones/eventos adversos, tóxicos mortales, graves inesperados a medicamentos o consecutivos a la vacunación;
Series de casos;
Problemas de calidad o efectividad que puedan representar un riesgo para la salud y requerir medidas sanitarias;
Sospecha de utilización de medicamentos fraudulentos o adulterados.

- **Comunicación periódica.** Informes relacionados con la seguridad, efectividad y calidad de los medicamentos en períodos de tiempo definidos para cada efector, incluyendo estadísticas conforme requerimientos establecidos.

Métodos de notificación:

La notificación de reacciones adversas es espontánea. Para medicamentos se emplea el modelo "Notificación de sospecha de reacción adversa a medicamentos por el profesional sanitario" (33-36-02),⁽¹⁰⁾ y para vacunas la "Encuesta epidemiológica de eventos adversos a la vacunación" (84-30-2), ambos oficiales en el MINSAP.

Para la vigilancia de calidad, el CECMED tiene disponible en su página Web boletas para sospechas de fallas de calidad, efectividad y para medicamentos fraudulentos.⁽¹¹⁻¹³⁾ EMCOMED utiliza un modelo propio de notificación de quejas y/o reclamaciones.

El Observatorio de Vigilancia Postcomercialización de Medicamentos del CECMED, recibe notificaciones por vías y canales convencionales y también telefónicamente, manteniendo un registro como parte del SGC para las notificaciones expeditas.

Roles:

Las instituciones del segundo nivel jerárquico del sistema recopilan la información de calidad, seguridad y eficacia; garantizan la trazabilidad y realizan las evaluaciones e investigaciones requeridas. Tal es el caso de la UCFv que estandariza el método de trabajo, codificación, tratamiento, emisión y evaluación de información sobre sospechas de RAM. En el segundo y tercer

nivel los datos derivados de la vigilancia de calidad se emplean durante la evaluación e investigación de sospechas de eventos adversos, en busca de asociaciones. A su vez, la información de seguridad de medicamentos y vacunas es consultada en las investigaciones de calidad.

El CECMED investiga las informaciones y notificaciones recibidas y evalúa la relación beneficio/riesgo. De acuerdo con los resultados orienta medidas preventivas como la retención o puesta en cuarentena de lotes, modificación del registro sanitario, del régimen de comercialización, retiradas del mercado de lotes y especialidades farmacéuticas y destrucciones. En función de los riesgos identificados, emite alertas farmacológicas o comunicaciones de riesgo.⁽¹⁴⁾

Igualmente emplea la información obtenida para el diseño de nuevas investigaciones, la vigilancia activa y planes de minimización de riesgos.

Las estadísticas e informaciones generadas por el Sistema de Vigilancia se diseminan y hacen públicas mediante:

- sitio web del CECMED;⁽¹⁵⁾
- sitio web de la UCFv;⁽³⁾
- informes periódicos y publicaciones científicas;^(16,17)
- medios de prensa a través de alertas públicas;
- reportes periódicos del programa de monitoreo de la OMS, del Centro Colaborador de Uppsala⁽¹⁸⁾ para la farmacovigilancia;
- boletín semanal del Observatorio del CECMED, para los componentes del sistema.

Resultados del Sistema:

En la actualidad, Cuba muestra avances en la región con un elevado número de notificaciones de eventos adversos (16 500/año), e integra la lista de países con mayor tasa de reportes por millón de habitantes.⁽¹⁸⁾

El sistema de farmacovigilancia brinda seguimiento especial a más de 14 RAM seleccionadas, como la necrolisis tóxica epidérmica, síndrome de Steven Johnson, eritema multiforme, shock anafiláctico y muerte súbita y más de 36 especialidades farmacéuticas están sujetas a vigilancia intensiva.

Como parte de la estrategia de la Organización Panamericana de la Salud para la vigilancia de ESAVI de la vacuna contra la influenza A H1N1, en 2010 se efectuó la vigilancia intensiva durante

la campaña de vacunación en Cuba con la vacuna para la pandemia gripal (H5N1) Pandemrix[®], coordinada y ejecutada por el PAI. Se aplicaron 1 123 526 dosis y la vigilancia incluyó los 42 días posteriores a cada aplicación. El CECMED asesoró y participó en el desarrollo de las investigaciones de eventos graves para lo que recibió información diariamente y al concluir el proceso evaluó los resultados, que no difirieron de los encontrados por otras agencias y la OMS. Actualmente interviene en el diseño de programas de vigilancia diferenciados para vacunas específicas.

La vigilancia de medicamentos originó en 2010 la investigación por el CECMED de 49 quejas de calidad, 2 sospechas de medicamentos fraudulentos, 4 fallas de efectividad y otras 25 notificaciones que generaron más de 50 acciones orientadas a medidas de seguridad.

En 2011 está implementando un programa de gestión de riesgo seguridad/calidad, en el que intervienen todos los actores, con el objetivo de minimizar los riesgos, que suma a la inspección, control y vigilancia habitual, otras actividades diseñadas para identificar, analizar y tratar riesgos existentes o potenciales durante las etapas de la vida del medicamento.

Principales retos y proyecciones:

Para garantizar un desarrollo sostenido, los avances logrados imponen nuevos retos entre los que se encuentran:

- Actualización y armonización de la base legal y metodológica optimizando las interrelaciones entre subsistemas y la delimitación de responsabilidades;
- Elaboración, divulgación y fiscalización de Buenas Prácticas para Vacunatorios;
- Fortalecimiento del Observatorio de Vigilancia de Medicamentos para el monitoreo e información de los acontecimientos relacionados a nivel nacional e internacional;
- Creación de Comités de Seguridad de Medicamentos y Vacunas a todos los niveles para facilitar las investigaciones locales.

Discusión.

La estructura del sistema está caracterizada por la representatividad de sus componentes, gracias a la participación de los diferentes subsistemas y actores que con distintas funciones intervienen en la cadena de fabricación/importación-

distribución y uso de los medicamentos, vacunas y biotecnológicos. Otro aspecto relevante es su extensión, al abarcar todos los puntos de distribución-venta del país y su disposición por niveles que permite un flujo lógico, depuración de la información y generación de señales.

Las estructuras y bases metodológicas de la vigilancia postcomercialización son funcionales y han evolucionado a través del tiempo, alcanzando en la actualidad la fase de consolidación como sistema a través de un proceso de perfeccionamiento e integración. Su desarrollo dinámico ha conllevado a la incorporación de nuevos elementos, por lo que la base legal y metodológica existente requiere de actualización, enriquecimiento y perfeccionamiento constante.

Los resultados de la actividad del sistema de vigilancia postcomercialización y sus efectores han permitido el diseño y desarrollo de programas de vigilancia intensiva y/o activa según las señales generadas por los métodos convencionales de vigilancia, incluyendo los relacionados con la seguridad de productos novedosos biotecnológicos mediante sitios centinelas y otras estructuras. De igual forma, el programa de farmacovigilancia brinda seguimiento especial a RAM que por su severidad o naturaleza lo requieren e intensifica la vigilancia a diversos grupos de medicamentos.

Conclusiones.

El desarrollo del sistema de vigilancia postcomercialización cubano coordinado por el CECMED ha tomado ventajas de las características centralizadas de fabricación, importación, distribución de medicamentos nacional, así como de la excelencia de la atención en salud pública y ha logrado con su desarrollo la consolidación de estructuras y bases metodológicas para el adecuado respaldo y funcionalidad de la vigilancia para medicamentos y vacunas, lo que le permite asumir nuevos retos para su perfeccionamiento.

Referencias bibliográficas.

1. OMS. Reglamentación de vacunas: desarrollo en los organismos actuales de reglamentación farmacéutica. Departamento de Vacunas y Productos biológicos. WHO/V&B/99.10. Ginebra, 1999, 21-22 de enero. [Citado el 25 de Abril de 2011]. Disponible en:

<https://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF99/www9933.pdf>.

2. 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; Año 8: 07-22. [Citado el 25 de Abril de 2011]. Disponible en: <http://www.cecmed.sld.cu/Docs/Pubs/Anuario/AC%202010.pdf>.
3. Sitio Web de la Unidad Coordinadora de la Farmacovigilancia. [Citado el 29 de Abril de 2011]. Disponible en: <http://www.cdfc.sld.cu/farmacovigilancia>.
4. Galindo B., Galindo M. y Pérez A. Sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación en la República de Cuba. Rev. Cubana Med. Trop. 1999; 51 (3): 194-200.
5. Modelo 33-36-02 MINSAP. [Citado el 29 de Abril de 2011]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/02/modelo-ram.pdf>.
6. BRPSP. Reglamento para la vigilancia de medicamentos de uso humano durante la comercialización. [Citado el 29 de Abril de 2011]. Disponible en: http://www.cecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Res/Res_BRPS-04-07.pdf.
7. CECMED. Regulación No. 51/2008. Requisitos para la comunicación expedita y periódica de reacciones, eventos adversos, intoxicaciones, defectos de calidad y actividad fraudulenta a medicamento durante la comercialización. [Citado el 29 de Abril de 2011]. Disponible en: http://www.cecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Reg/Reg_51-08.pdf.
8. CECMED. Regulación 17/2008. Directrices para la investigación de eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI). [Citado el 29 de Abril de 2011]. Disponible en: http://www.cecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Reg/Reg_17-08.pdf.
9. CECMED. Regulación 49/2007. Requisitos para la presentación de informes periódicos de seguridad a medicamentos. [Citado el 29 de Abril de 2011]. Disponible en: http://www.cecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/VigPC/Reg/Reg_49-07.pdf.
10. UCFV. Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. [Citado el 29 de Abril de 2011]. Disponible en:

- http://files.sld.cu/cdfc/files/2010/02/normas_procedimientos2006.pdf.
11. CECMED. Instructivo para comunicación expedita y periódica. [Citado el 29 de Abril de 2011]. Disponible en: http://www.cecmec.com/Docs/VigPC/Med/Inst_Com-Exp-Period.pdf.
 12. CECMED. Notificación de sospecha de falla de calidad y efectividad terapéutica a medicamentos. [Citado el 29 de Abril de 2011]. Disponible en: http://www.cecmec.com/Docs/VigPC/Med/Boleta_Cal_Efect.htm.
 13. CECMED. Notificación de sospecha de medicamentos fraudulentos. [Citado el 29 de Abril de 2011]. Disponible en: http://www.cecmec.com/Docs/VigPC/Med/Boleta_Med_Fraud.htm.
 14. CECMED. Alerta Farmacológica No. 2/2004. Medicamento Fraudulento de Origen Natural (ARTRIN frasco x 25 tabletas). [Citado el 29 de Abril de 2011]. Disponible en: http://www.cecmec.com/Docs/VigPC/Med/Alertas/2004-2006/Alerta_2-04.pdf.
 15. Sitio WEB del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). [Citado el 25 de Abril de 2011]. Disponible en: <http://www.cecmec.com/>.
 16. UCF. Informe anual de Farmacovigilancia 2010. [Citado el 29 de Abril de 2011]. Disponible en: <http://files.sld.cu/cdfc/files/2011/03/fvinforme-anual-2010.pdf>.
 17. Rodríguez R.; Jiménez G.; Fernández E.; González B. Delgado. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas en ancianos. Cuba, 2003-2005. Rev. Cubana Farm [revista en la Internet]. 2007 Dic [citado 2011 Abril 29]; 41(3): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_artext&pid=S0034-75152007000300002&lng=es.
 18. Uppsala Monitoring Centre. UR51. October 2010. [citado 2011 Abril 29]; Disponible en: <http://who-umc.org/graphics/24349.pdf>.

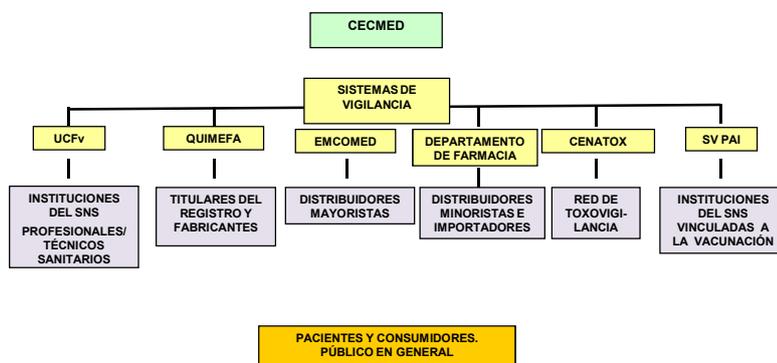


Figura No. 1. Estructura del Sistema de Vigilancia de Medicamentos en Cuba.

Leyenda: SNS Sistema Nacional de Salud