

## Defectos de calidad durante la comercialización de productos farmacéuticos y las autoridades reguladoras regionales

Quality defects during the marketing of pharmaceutical products and the role of regional regulatory authorities

Diana Pereda Rodríguez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0632-6701>

Ismary Alfonso Orta<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0694-7022>

Yania Suárez Pérez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2985-2656>

Giset Jiménez López<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9103-7172>

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

<sup>2</sup>Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL), Universidad de La Habana. Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [dianapr@cecmecmed.cu](mailto:dianapr@cecmecmed.cu); [dianapereda@infomed.sld.cu](mailto:dianapereda@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** Los defectos de calidad son incumplimientos de especificaciones de calidad aprobadas en la autorización sanitaria para un medicamento de uso humano.

**Objetivo:** Describir el papel de las autoridades reguladoras regionales ante la presencia de defectos de calidad durante la comercialización de productos farmacéuticos.

**Métodos:** Se realizó un estudio cualitativo, de revisión bibliográfica y documental con el empleo de palabras clave. Se consultaron las publicaciones electrónicas nacionales e internacionales relacionadas con el tema objeto de estudio y los sitios web de las autoridades reguladoras nacionales, la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud.

**Conclusiones:** Las autoridades reguladoras regionales, en general, abordan la vigilancia de los defectos de calidad durante la comercialización de los productos

farmacéuticos desde su perspectiva como país, establecen su propio marco regulador y prioridades según los riesgos para la salud existentes y esperados. Estos organismos de fiscalización y control se adaptan continuamente a las cambiantes necesidades relacionadas con el desarrollo de la industria farmacéutica y del mercado e impiden con su efectivo accionar la comercialización de medicamentos ineficaces, nocivos o de mala calidad.

**Palabras clave:** productos farmacéuticos; defectos de calidad; autoridades reguladoras nacionales.

## ABSTRACT

**Introduction:** Quality defects are breaches of quality specifications approved in the health authorization of a medicinal product for human use.

**Objective:** Describe the role of regional regulatory authorities in the presence of quality defects during the marketing of pharmaceutical products.

**Methods:** A qualitative, bibliographic and documentary review study was carried out with the use of keywords. National and international electronic publications related to the subject under study and the websites of national regulatory authorities, the World Health Organization and the Pan American Health Organization were consulted.

**Conclusions:** Regional regulatory authorities, in general, approach the surveillance of quality defects during the marketing of pharmaceutical products from their perspective as a country, and establish their own regulatory framework and priorities according to existing and expected health risks. These audit and control bodies continuously adapt to the changing needs related to the development of the pharmaceutical industry and the market and prevent with their effective action the commercialization of ineffective, harmful or poor quality medicines.

**Keywords:** Pharmaceutical products; quality defects; national regulatory authorities.

Recibido: 25/02/2021

Aceptado: 10/06/2021

## Introducción

Los medicamentos han sido utilizados por el hombre desde tiempos remotos para prevenir, aliviar o tratar distintas enfermedades. Son una parte esencial y crítica de los sistemas de salud en todas las culturas y sociedades.<sup>(1)</sup> De igual manera,

pueden representar riesgos a la salud humana, por lo que garantizar su calidad, seguridad y eficacia según estándares definidos, es primordial para proteger la salud humana.<sup>(2)</sup>

Con vistas a minimizar los riesgos relacionados con la producción farmacéutica y asegurar la obtención de productos consistentes y controlados, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido una serie de recomendaciones generales a cumplir por los diferentes países<sup>(3,4)</sup> encaminadas a asegurar la calidad, inocuidad y efectividad de los medicamentos. La inobservancia de estas directrices durante el ciclo de vida de un producto farmacéutico puede conllevar a la aparición de defectos de calidad.<sup>(5)</sup> Estas fallas o defectos son incumplimientos de especificaciones de calidad aprobadas en la autorización sanitaria para un medicamento, son variados y de causas diversas. Pueden presentarse en el producto, así como en el envase primario, secundario y terciario.<sup>(6,7)</sup>

El uso de medicamentos ineficaces, nocivos o de mala calidad puede ocasionar fracasos terapéuticos, agravamiento de las enfermedades, farmacoresistencias y, en algunos casos, la muerte de los pacientes. Los productos farmacéuticos defectuosos afectan la confianza en los sistemas sanitarios, los profesionales de la salud, los fabricantes y distribuidores de productos farmacéuticos.<sup>(8)</sup> El presupuesto invertido en medicamentos ineficaces y de mala calidad representa gastos para toda la sociedad desde los fabricantes, los consumidores y el sistema de salud de cada país. Por este motivo, es necesario la presencia de sólidos organismos nacionales que reglamenten eficazmente la fabricación, el comercio y el uso de los medicamentos a fin de proteger y promover la salud pública.<sup>(9)</sup>

Desde la mitad de la década de los setenta, la Asamblea Mundial de la Salud, solicitó a la OMS que estableciera medios para ayudar a los Estados miembros a formular políticas farmacéuticas nacionales, aplicar estrategias para la selección y correcta adquisición de medicamentos esenciales basados en las necesidades sanitarias.<sup>(10)</sup> De igual manera, se identificó la importancia de suministrar educación y capacitación en diversos elementos de los programas farmacéuticos. Posteriormente una serie de acontecimientos marcaron la evolución de los programas nacionales de medicamentos. Los esfuerzos de los países, de la OMS y de otros organismos han tenido un impacto considerable, sin embargo, todavía a nivel mundial se presentan problemas en lo que se refiere al acceso a medicamentos de calidad y a su uso racional.<sup>(11)</sup>

Tanto la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) y el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón (MHLW/PMDA), consideran las recomendaciones de la OMS para establecer sus políticas. En la

región de las Américas, de la misma forma reconocen estas pautas la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (ANMAT), la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios de México (COFEPRIS), la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA), el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos de Colombia (INVIMA)<sup>(12)</sup> y en Cuba, el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Estas autoridades reguladoras nacionales (ARN) tienen como misión la protección de la salud pública y han establecido procedimientos para la verificación del cumplimiento de las buenas prácticas, sistemas para la comunicación de defectos de calidad y procedimientos para el retiro de medicamentos defectuosos del mercado, entre otras actividades de fiscalización y control encaminadas a garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los productos sanitarios destinados al uso humano.<sup>(13)</sup>

El objetivo del presente estudio es describir el papel de las autoridades reguladoras regionales ante la presencia de defectos de calidad durante la comercialización de productos farmacéuticos.

## Métodos

Se realizó un estudio cualitativo apoyado en la revisión bibliográfica y documental. Se utilizaron palabras clave para la búsqueda y recuperación de la información, utilizando los términos en español e inglés. Se consultaron las publicaciones electrónicas nacionales e internacionales disponibles en SciELO, Scindirect y Medline (a través de su buscador PubMed) relacionadas con el tema objeto de estudio y los sitios web de las autoridades reguladoras nacionales de las Américas, la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud. Se identificaron 2408 publicaciones científicas. De cada artículo se revisó el título y el resumen para corroborar que correspondieran al objetivo del trabajo, un total de 83 fueron considerados adecuados y se recuperaron a texto completo para su revisión.

## Surgimiento de la regulación sanitaria en el mundo

En la historia de los medicamentos existen múltiples casos registrados en los que la falta de calidad ha sido provocada por el uso de materias primas de origen dudoso, negligencias en los procesos de fabricación, almacenamiento y distribución. La insuficiente capacitación de los profesionales involucrados en cada una de las etapas del ciclo de vida de un medicamento puede conllevar a la

obtención de productos subestándares. Consumir medicamentos de baja calidad puede producir graves consecuencias para la población, que van desde el empeoramiento del estado de salud por ineffectividad del tratamiento, la aparición de nuevas enfermedades o eventos adversos, incluso incapacitantes, y hasta la muerte.<sup>(8)</sup>

El primer intento de regular la calidad de los medicamentos se registró en 1848 en Estados Unidos de América, al descubrir que se suministraba quinina adulterada a las tropas estadounidenses en México.<sup>(14)</sup> A partir de ese momento se comenzó a pensar en proteger al consumidor, pero no fue hasta 1906 que apareció una legislación, con la promulgación de la Ley de la Pureza de los Alimentos y Medicamentos, mediante la cual se prohibieron los alimentos y medicamentos, en el comercio entre estados, con etiquetado engañoso y adulterado. Esta ley fue la culminación de aproximadamente 100 proyectos de ley que durante 25 años proponían detener los graves y prolongados abusos al consumidor.<sup>(15)</sup> Constituyó un paso de avance, pero la voluntad política para realizar un cambio surgió a principios de la década del treinta, debido al daño sobre la salud que ocasionaron algunos productos.

La promulgación de la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de 1938 hizo más estricto los controles. Esta legislación permitió reforzar los requerimientos en cuanto a la seguridad de los productos y se incluyeron nuevas protecciones para el consumidor relacionadas con los cosméticos y dispositivos médicos ilegales. Mejoró la capacidad del gobierno de hacer cumplir lo legislado, que junto a sus enmiendas aún siguen vigentes.<sup>(16)</sup>

Posteriormente, en reacción a la conocida epidemia de la talidomida<sup>(17)</sup> el Congreso de los Estados Unidos de América aprobó en 1962 la enmienda de Kefauver-Harris a la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos. Mediante esta reforma se estableció como obligatorio que los fabricantes de medicamentos proporcionaran pruebas de la eficacia y la seguridad de sus productos antes de que fueran aprobados para su comercialización.<sup>(16)</sup>

Como resultado de ello se promovieron las primeras bases de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) por FDA, a este proceso se unió en 1969 la OMS con la emisión de la guía “Requisitos de BPF y control de calidad de medicamentos y especialidades farmacéuticas”. Este documento constituyó el documento de referencia de las establecidas en 1970 por la Convención Farmacéutica de Inspecciones (PIC, por sus siglas en inglés). Por su parte Japón emitió su primera edición en 1974 y la Unión Europea publicó sus Buenas Prácticas en 1989, proceso al que se sumaron otros países y que continúa actualizándose.<sup>(18)</sup>

## Autoridades reguladoras de medicamentos

Las autoridades reguladoras de medicamentos son entidades gubernamentales generalmente adscritas a los Ministerios de Salud de cada país que, de manera competente, independiente y a través de un sistema regulador garantizan el acceso oportuno al mercado de productos con calidad, seguridad, eficacia e información veraz para su uso racional. Estas entidades deben cumplir seis funciones básicas: registro sanitario, autorización de ensayos clínicos, liberación de lotes, inspección de BPF, vigilancia poscomercialización y acceso a laboratorios de control. El desempeño documentado y ejecución de estas buenas prácticas, de acuerdo con los indicadores establecidos, es esencial para garantizar la calidad de los productos farmacéuticos.<sup>(19)</sup>

Con el fin de garantizar que todas las vacunas utilizadas por los programas nacionales de inmunización cumplan con los estándares de calidad, seguridad y eficacia, la OMS lanzó en 1997 una iniciativa para fortalecer las autoridades reguladoras nacionales. A partir de este momento se comenzó a utilizar un conjunto de indicadores diseñados para evaluar la supervisión regulatoria de las vacunas. Posteriormente, la OMS amplió este programa para evaluar la supervisión regulatoria de medicamentos, sangre y productos sanguíneos y dispositivos médicos. En 2013, la OMS comenzó a unificar estos programas paralelos e integrar varias herramientas desarrolladas a este respecto mediante el desarrollo de una herramienta armonizada estandarizada para la recopilación de datos, que representa el medio principal por el cual la OMS evalúa objetivamente los sistemas regulatorios.<sup>(20,21)</sup>

Con vistas a evaluar la capacidad reguladora nacional e identificar posibles debilidades y acciones de mejora en el desempeño de los sistemas reguladores de medicamentos en la región de las Américas, la OPS consideró y adecuó la herramienta diseñada por OMS. Como resultado de su aplicación las autoridades de referencia que han alcanzado el nivel IV, son: Argentina (ANMAT) 2009, Brasil (ANVISA) 2010, Cuba (CECMED) 2010, Colombia (INVIMA) 2010, México (COFEPRIS) 2012. Recientemente fueron evaluadas *Health Canada* (Canadá) en 2015 y FDA (Estados Unidos de América) en 2016.<sup>(22)</sup>

Durante la revisión de los sistemas reguladores se encontró que es indispensable establecer y administrar un sistema de notificación para que la autoridad sea informada apropiadamente acerca de temas de calidad que afectan a los productos farmacéuticos comercializados. El proceso para evaluar las quejas acerca de productos debe incluir la posibilidad de que la no conformidad pueda deberse a productos falsificados. Deben existir los recursos necesarios para manejar el retiro de productos farmacéuticos del mercado y su destrucción.

Además, deben poseer mecanismos para solicitar a los fabricantes que retiren productos que sean inseguros, defectuosos o inapropiadamente etiquetados; así como, de ser necesario, suspender la fabricación y comercialización donde los establecimientos u operaciones resultan ser de inferior calidad o a cesar actividades promocionales no éticas.<sup>(20)</sup>

Los indicadores antes mencionados se evalúan dentro de la función de vigilancia de poscomercialización, que es una de las seis funciones básicas descritas para una autoridad reguladora nacional. Estas actividades revisten especial importancia ya que es precisamente en las etapas de comercialización donde se pueden presentar problemas relacionados con la calidad, seguridad y eficacia, los que constituyen una preocupación constante de las autoridades sanitarias en el mundo.<sup>(23)</sup>

### **Sistemas de vigilancia en la región de las Américas**

La ANMAT pertenece al Ministerio de Salud y Desarrollo Social de Argentina, para el cumplimiento de su función de vigilancia cuenta con un Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFVG) que basa su labor a través de la notificación espontánea, voluntaria y confidencial por parte de los profesionales de la salud, responsables de la industria farmacéutica y pacientes. Mediante los canales dispuestos se pueden notificar problemas durante la comercialización de medicamentos, así como reacciones adversas y fallas de efectividad. Los desvíos de calidad son fallas producidas durante el proceso de elaboración y son responsabilidad del laboratorio productor. Según el formulario de notificación se consideran desvíos de calidad aquellos relacionados con problemas farmacotécnicos, de rotulación, en el envase-empaque, presencia de contaminación, cambios en el aspecto, falta de efectividad, así como reacciones adversas ligadas a la calidad del medicamento, entre otros.<sup>(24)</sup>

En Brasil, ANVISA es responsable de la regulación y coordinación del Sistema Nacional de Vigilancia Sanitaria (SNVS), así como de las acciones de control. Desde 2005 el Centro Nacional de Notificación e Investigación en Vigilancia Sanitaria (Nuvig) coordina el SNVS de eventos adversos y reclamaciones técnicas de productos bajo vigilancia. Las quejas técnicas son cualquier notificación de sospecha de alteración de un producto o irregularidades en una empresa relacionada con aspectos técnicos o legales, que pueden o no provocar daños a la salud individual o colectiva.<sup>(25)</sup> ANVISA cuenta con un sistema computarizado (Notivisa) mediante el cual se reportan notificaciones de incidentes, eventos adversos y quejas técnicas relacionadas con el uso de productos y servicios bajo vigilancia sanitaria. Dentro de los ejemplos de notificaciones de quejas técnicas que se pueden hacer en Notivisa están aquellos productos con sospecha de

desviación de calidad, con sospecha de no estar registrado, con sospecha de falsificado, así como sospecha de una empresa sin autorización de funcionamiento.<sup>(26)</sup>

La autoridad reguladora nacional de Colombia, de conjunto con el Ministerio de Salud y Protección Social, desarrolló desde el 2004 el Programa DeMuestra la Calidad, el cual está liderado por la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos. Este instrumento está encaminado a consolidar el modelo de vigilancia integral, continua y sostenible de la calidad de los productos competencia de INVIMA, y su objetivo ha sido verificar el cumplimiento de los requisitos técnicos de los medicamentos que se consumen en el país en su etapa de comercialización. Se adopta desde 2014 la Guía - Modelo de inspección, vigilancia y control basado en Riesgos. Según lo dispuesto por esta autoridad se entiende como defecto, cualquier discrepancia o inconformidad de la unidad de producto con respecto a sus especificaciones, de acuerdo con el riesgo asociado se puede clasificar como crítico, mayor o menor.<sup>(27)</sup>

En México, COFEPRIS cuenta con el “Programa de Vigilancia de Medicamentos” el cual contribuye a disminuir la probabilidad de que la población consuma medicamentos u otros insumos que puedan ocasionar un riesgo a la salud. Se evalúa, además, el grado de cumplimiento de los establecimientos y productos en relación a las especificaciones establecidas en las normativas vigentes y autorizaciones otorgadas previamente por la autoridad sanitaria.<sup>(28)</sup> El proceso de vigilancia sanitaria contempla la realización de visitas de verificación que pueden estar asociadas a algún tipo de trámite (certificación de BPF), debido a una vigilancia regular, aquella programada por la propia autoridad sanitaria o derivada de la información obtenida a partir de denuncias. Los hechos, actos u omisiones en materia sanitaria, que representen un riesgo a la salud de la población son tratados por COFEPRIS como denuncias sanitarias las que son investigadas en correspondencia con los procedimientos establecidos.<sup>(29)</sup>

La autoridad de Canadá, *Health Canada*, a través de la Ley de Alimentos y Medicamentos, regula la seguridad, eficacia y calidad de todos los medicamentos farmacéuticos para uso humano antes y después de que los productos ingresen al mercado nacional. Es un departamento dentro del gobierno canadiense que combina actividades de revisión científica, monitoreo, implementación y cumplimiento, con vistas a minimizar riesgos a la salud humana.<sup>(30)</sup> El monitoreo de productos en el mercado se realiza mediante revisiones planificadas con el objetivo de verificar y evaluar el riesgo para la salud, se revisa la información rotulada y si cuentan con licencia para su comercialización. Los productos objeto de monitoreo pueden ser aquellos que han tenido un número crecientes de quejas. Cuando se encuentran productos que no cumplen especificaciones se pueden

tomar diferentes acciones, entre ellas, interrumpir la comercialización, la retirada o la suspensión de la licencia a la compañía.<sup>(31)</sup>

El Instituto de Salud Pública (ISP) de Chile perteneciente al Ministerio de Salud, es responsable del control de los medicamentos durante todo su ciclo de vida desde las etapas previas a la comercialización hasta su control posterior por medio de la farmacovigilancia.<sup>(32)</sup> Es el organismo encargado de recepcionar e investigar todas las denuncias relacionadas con problemas de la calidad que afecten a productos farmacéuticos y cosméticos. El subdepartamento de Fiscalización de la Agencia Nacional de Medicamentos de este instituto cuenta con inspectores que realizan todas las pericias necesarias en la investigación de cada denuncia, con la finalidad de establecer una causa raíz y evitar la recurrencia del problema denunciado. Las fallas de la calidad notificada pueden deberse a fallas en la rotulación, falta de eficacia, problemas con los envases, entre otros, ya sean productos importados o de fabricación nacional.<sup>(33)</sup>

La FDA en la figura del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER, por sus siglas en inglés) desarrolla la política con respecto a la seguridad, efectividad y etiquetado de todos los medicamentos y productos terapéuticos para uso humano. Supervisa la calidad de los productos farmacéuticos comercializados a través de ensayos analíticos, así como con los programas de vigilancia y conformidad de los productos. De igual manera, el Centro de Evaluación e Investigación de Biológicos (CBER, por sus siglas en inglés) planifica y dirige las tareas de investigación y vigilancia en respuesta a los informes sobre defectos del producto, eventos adversos, quejas, informes de desviación de productos biológicos, denuncias de actividad infractora y evalúa los informes de inspección e investigación relacionados.<sup>(34)</sup> Los informes de alerta de campo permiten a la FDA identificar rápidamente los defectos de calidad en los productos farmacéuticos distribuidos que pueden presentar una amenaza potencial para la seguridad. Se destacan los incidentes que causan que el medicamento o su etiquetado se confundan o se aplique a otro; la contaminación bacteriana; un cambio o deterioro químico, físico u otro significativo en el medicamento distribuido; o cualquier falla de lotes distribuidos del producto farmacéutico relacionada con las especificaciones establecidas.<sup>(35,36)</sup>

## Vigilancia poscomercialización en Cuba

En Cuba el organismo encargado de la protección de la salud humana y de garantizar entre otras funciones, la calidad de los medicamentos utilizados en el Sistema Nacional de Salud (SNS) es el Ministerio de Salud Pública (Minsap).<sup>(37)</sup> En

consonancia con esta premisa en 1989 fue creado el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos,<sup>(38)</sup> que desde el 2011 es el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.<sup>(39)</sup>

Este centro promueve y protege 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. En esta institución se desarrollan las seis funciones básicas inherentes a toda autoridad reguladora de medicamentos y se administra el sistema de regulación y control para medicamentos de uso humano, equipos y dispositivos médicos.

Una de estas funciones es la vigilancia poscomercialización que resulta imprescindible para asegurar que los productos farmacéuticos fabricados mantengan sus atributos y propiedades. A partir de la aprobación de la Política Farmacéutica Nacional,<sup>(40)</sup> unido a los resultados de la inspección de la OMS para evaluar el desempeño del CECMED, la función de vigilancia poscomercialización comenzó a perfilarse y fortalecerse.

La experiencia acumulada, así como la visión integradora de esta actividad permite el desarrollo de la función de vigilancia. Lo que fue impulsado por el surgimiento en el 2003 del Sistema de Vigilancia Postcomercialización (SVP) centralizado en la dirección de calidad del Grupo Empresarial Químico Farmacéutico (QUIMEFA).<sup>(41)</sup> Desde 2012 el SVP de los fabricantes es centrado por la Dirección de Calidad de la Organización Superior de Dirección Empresarial (OSDE) Grupo de las Industrias Biotecnológica y Farmacéutica (BioCubaFarma).<sup>(42)</sup>

Se considera que la función se encuentra implementada en el CECMED desde el 2007, con la aprobación del Reglamento para la vigilancia de medicamentos de uso humano durante la comercialización, mediante la Resolución No. 4/07 del Buró regulatorio para la Protección de la Salud.<sup>(43)</sup> Este documento permitió al CECMED, como efector principal, organizar la estructura del SVP del país y de los distintos subsistemas que lo integran, delimitar funciones y relaciones de subordinación entre ellos y definir las pautas de obligatorio cumplimiento para garantizar su operatividad. El SVP de conjunto con fabricantes, distribuidores, importadores y exportadores monitorean la calidad de los productos comercializados a través del control de las quejas y reclamaciones por problemas de calidad.

A más de 10 años de promulgado el reglamento de vigilancia, se actualizó mediante la Resolución 69/2019, aumentando su alcance a productos naturales industriales y desinfectantes técnicos de uso hospitalario.<sup>(44)</sup> En el 2019 se actualizaron las pautas para conducir, controlar y hacer cumplir las disposiciones

legales relacionadas con el proceso de vigilancia poscomercialización (vigilancia de mercado y farmacovigilancia) de los productos farmacéuticos en forma de productos terminados fabricados, distribuidos, importados o exportados. Según este documento se establecen de acuerdo con el riesgo para la salud, tres tipos de defectos de calidad (Clase I, II y III), todos estos pueden implicar la adopción de medidas sanitarias de seguridad. Todos los defectos de calidad notificados al CECMED son investigados de acuerdo con procedimientos establecidos, para determinar la causa raíz que lo provocó y evitar su recurrencia. Se consideran para ello los informes enviados por los fabricantes o titulares, así como el resto de los efectores involucrados en su investigación. Dentro de las acciones de la ARN cubana se puede realizar inspecciones estatales de buenas prácticas e investigaciones *in situ* para completar las evidencias necesarias para la toma de decisiones reguladoras.<sup>(44)</sup>

## Conclusiones

De manera general las ARN regionales abordan la vigilancia de los defectos de calidad durante la comercialización de los productos farmacéuticos desde su perspectiva como país, establecen su propio marco regulador y prioridades según los riesgos para la salud existentes y esperados. Estos organismos de fiscalización y control se adaptan continuamente a las cambiantes necesidades relacionadas con el desarrollo de la industria farmacéutica y del mercado e impiden con su efectivo accionar la comercialización de medicamentos ineficaces, nocivos o de mala calidad.

## Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Essential medicines and health products. Ginebra: OMS; 2015 [acceso 14/06/2019]. Disponible en: [http://www.who.int/medicines/services/essmedicines\\_def/en/](http://www.who.int/medicines/services/essmedicines_def/en/)
2. WHO. Technical Report Series, No. 996. Guidelines on the conduct of surveys of the quality of medicines. Geneva: WHO; 2016 [acceso 14/06/2019]. Disponible en: [http://digicollection.org/whoqapharm/cl/CL1.2.3/#hlCL1\\_2\\_3](http://digicollection.org/whoqapharm/cl/CL1.2.3/#hlCL1_2_3)
3. WHO. Annex 3 WHO good manufacturing practices: main principles for pharmaceutical products. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-fifth Report. SIT 961. Geneva: WHO; 2011

[acceso 13/08/2019]. Disponible en:

<http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/Js18652en/>

4. WHO. Good distribution practices for pharmaceutical products - Annex 5, WHO Technical Report Series 957. Geneva: WHO; 2010 [acceso 13/08/2019].

Disponible en: [http://digicollection.org/whoqapharm/cl/CL1.2.2/#hlCL1\\_2\\_2](http://digicollection.org/whoqapharm/cl/CL1.2.2/#hlCL1_2_2)

5. Encarna GM, Ramon SM. Errores en la industria Farmacéutica. En: Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos. Ramon SM editor. Universidad de Barcelona; 2015: 25-54.

6. Bolaños R, Bond K, Child R, Coto JV, Cummings R, Dellepiane N, *et al.* Mejora de la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos en la Región de las Américas. Revista Panamericana de Salud Pública. 2016 [acceso 04/06/2019];39(5):314-15. Disponible en:

[http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28517/v39n5a18\\_314-315.pdf?sequence=1](http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28517/v39n5a18_314-315.pdf?sequence=1)

7. Kingori P, Peeters K, Abimbola S, Ravinetto R. Poor-quality medical products: social and ethical issues in accessing 'quality' in global health. BMJ Global Health 2019;4:e002151. DOI: [10.1136/bmjgh-2019-002151](https://doi.org/10.1136/bmjgh-2019-002151)

8. Nayyar GML, Breman JG, Mackey TK, Clark JP, Hajjou M, Littrell M, *et al.* Falsified and Substandard Drugs: Stopping the Pandemic. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2019;100(5):1058-65. DOI: [10.4269/ajtmh.18-0981](https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0981)

9. WHO. Regulation of Vaccines: Building on existing Drug Regulatory Authorities. World Health Organization. Geneva: WHO; 1999. p. 9-11. [acceso 13/06/2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/65968>

10. OMS. Cómo desarrollar y aplicar una política farmacéutica nacional - Segunda edición: Segunda parte: Componentes fundamentales de una política farmacéutica nacional: 8. Reglamentación farmacéutica: 8.5 Calidad. Ginebra: OMS; 2002 [acceso 04/06/2019]. Disponible en:

<http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5410s/5.5.5.html>

11. WHO. TOWARDS ACCESS 2030. WHO Medicines and Health Products Programme Strategic Framework 2016 - 2030. Geneva: WHO; 2017 [acceso 13/06/2019]. Disponible en:

[https://www.who.int/medicines/publications/towards\\_access2030/en/](https://www.who.int/medicines/publications/towards_access2030/en/)

12. Sandri MMS, De Seta MH, Luiza VL. Drug regulatory authorities in South America: an analysis based on organizational rules. Rev Panam Salud Pública. 2013 [acceso 04/06/2019];34(3):169-75. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24233109>

13. Allchurch M, Aparecido DB, Pinheiro ME, Lazdin-Helds J. Fifty years of the European medicines regulatory network: reflections for strengthening intra-regional cooperation in the Region of the Americas. *Rev Panam Salud Pública*. 2016 [acceso 14/06/2019];39(5):288-93. Disponible en: <https://www.scielo.org/article/rpsp/2016.v39n5/288-293/>
14. Barkan ID: Industry invites regulation: the passage of the pure food and drug act of 1906. *Am J Public Health*. 1985 [acceso 20/02/2020];75:18-26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1646146/>
15. Kantor AF. Upton Sinclair and the Pure Food and Drugs Act of 1906. "I aimed at the public's heart and by accident I hit it in the stomach". *Am J Public Health*. 1976;66(12):1202-05. DOI: [10.2105/ajph.66.12.1202](https://doi.org/10.2105/ajph.66.12.1202)
16. Vivian JC, Fink JL. *Laws Governing Pharmacy*. En: Remington JP, Beringer P. *Remington: the science and practice of pharmacy*. Troy DB editor, 21 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. pp. 2015-50.
17. Papaseit E, García O, Farré M. Talidomida: una historia inacabada. *An Pediatría*. 2013 [acceso 04/06/2019];78:283-7. Disponible en: <http://www.analesdepedia.org/es/talidomida-una-historia-inacabada/articulo/S1695403312005383/>
18. Patel, K, Chotai, Narendra. Pharmaceutical GMP: past, present, and future - a review. *Die Pharmazie*. 2008;63:251-5. DOI: [10.1691/ph.2008.7319](https://doi.org/10.1691/ph.2008.7319)
19. WHO. *National Regulatory Authorities*. Geneva: WHO; 2019 [acceso 01/07/2019]. Disponible en: [https://www.who.int/immunization\\_standards/national\\_regulatory\\_authorities/role/en/](https://www.who.int/immunization_standards/national_regulatory_authorities/role/en/)
20. WHO - *Practical Guidance for Conducting a Review (Based on the WHO Data Collection Tool for the Review of Drug Regulatory Systems) Regulatory Support Series, No.12*. Geneva: WHO; 2007 [acceso 01/07/2019]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/Js19924en/>
21. Khadem Broojerdi A, Baran Sillo H, Ostad Ali Dehaghi R, Ward M, Refaat M, Parry J. The World Health Organization Global Benchmarking Tool an Instrument to Strengthen Medical Products Regulation and Promote Universal Health Coverage. *Front. Med*. 2020;7:457. DOI: [10.3389/fmed.2020.00457](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00457)
22. PAHO/WHO - *System for Evaluation of the National Regulatory Authorities for Medicines*. Washington DC: PAHO; 2018 [acceso 01/07/2019]. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=161](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=161)

[5:2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&Itemid=1179&lang=en](#)

23. Cardoso MB. Programa de detección de fallas de calidad en los medicamentos comercializados. Revista Panamericana de Salud Pública. 1999 [acceso 05/06/2019];6(3):211-14. Disponible en:

<https://scielosp.org/article/rpsp/1999.v6n3/211-214/>

24. ANMAT - Sistema Nacional de Farmacovigilancia, Desvíos de calidad. Argentina: ANMAT; 2019 [acceso 03/07/2019]. Disponible en:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/desviocalidad>

25. ANVISA - Sistema Nacional de Vigilancia Sanitaria. Brasil: ANVISA; 2019 [acceso 03/07/2019]. Disponible en: <http://portal.anvisa.gov.br/vigilancia-sanitaria-no-brasil>

26. ANVISA - Notivisa - Sistema de Notificaciones en Vigilancia Sanitaria. Brasil: ANVISA; 2019 [acceso 08/07/2019]. Disponible en:

<http://portal.anvisa.gov.br/notivisa>

27. INVIMA. Resolución 2014029950/2014. Guía - Modelo de inspección, vigilancia y control basado en Riesgos. Colombia: INVIMA; 2014 [acceso 09/07/2019].

Disponible en: <https://www.invima.gov.co/biológicos-y-de-síntesis-química>

28. COFEPRIS - Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Acciones y Programas, Vigilancia Sanitaria. México: COFEPRIS; 2019 [acceso 10/07/2019]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/visitas-de-verificacion-realizadas-por-cofepris>

<https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/visitas-de-verificacion-realizadas-por-cofepris>

29. COFEPRIS - DOF-25-04-2016, Lineamientos para la atención, investigación y conclusión de quejas y denuncias. México: COFEPRIS; 2016 [acceso 10/07/2019].

Disponible en: <http://transparencia.cofepris.gob.mx/index.php/es/marco-juridico/lineamientos>

30. Health Canada - Chapter 4. Regulating pharmaceutical drugs. Canada: Health Canada; 2019 [acceso 12/07/2019]. Disponible en: [http://www.oag-bvg.gc.ca/internet/English/parl\\_oag\\_201111\\_04\\_e\\_35936.html](http://www.oag-bvg.gc.ca/internet/English/parl_oag_201111_04_e_35936.html)

[http://www.oag-bvg.gc.ca/internet/English/parl\\_oag\\_201111\\_04\\_e\\_35936.html](http://www.oag-bvg.gc.ca/internet/English/parl_oag_201111_04_e_35936.html)

31. Health Canada - Monitoring health products on the Canadian market.

Canada: Health Canada; 2019 [acceso 11/07/2019]. Disponible en:

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/inspecting-monitoring-drug-health-products/monitoring-health-products-canadian-market.html>

32. Instituto de Salud Pública de Chile - Agencia Nacional de Medicamentos. Medicamentos. Chile: ISPCH; 2019 [acceso 18/07/2019]. Disponible en: <http://www.ispch.cl/anamed/medicamentos>
33. Instituto de Salud Pública de Chile - Denuncias a la calidad de productos. Chile: ISPCH; 2019 [acceso 18/07/2019]. Disponible en: [http://www.ispch.cl/anamed/denuncias\\_calidad](http://www.ispch.cl/anamed/denuncias_calidad)
34. FDA - Regulatory Procedures Manual. EE. UU.: FDA; July 2018 [acceso 17/07/2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/compliance-manuals/regulatory-procedures-manual>
35. FDA - Field Alert Reports. EE. UU.: FDA; 2019 [acceso 17/07/2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/field-alert-reports>
36. FDA - CDER-Biological Product Deviations. EE. UU.: FDA; 2019 [acceso 17/07/2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research/cder-biological-product-deviations>
37. MINSAP. Ley de la Salud Pública. Ley No. 41-1983, La Habana, Cuba: Minsap; 13 de julio de 1983 [acceso 04/06/2019]. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/reglamentacion/aprobadas/ley-41>
38. MINSAP. Resolución Ministerial No. 73. Creación del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Ciudad de La Habana: Minsap; 1989 [acceso 04/06/2019]. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/search/node?keys=Resoluci%C3%B3n+Ministerial+No.+73>
39. MINSAP. Resolución Ministerial No. 153. Creación de la unidad presupuestada Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. La Habana: Minsap, 2011 [acceso 14/05/2020]. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/reglamentacion/aprobadas>
40. Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. Resolución No. 170 de 4 de octubre de 2000. Política Farmacéutica Nacional Relacionada con el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos y los Diagnosticadores. La Habana: Minsap; 2000 [acceso 28/06/2019]. Disponible en: [www.cecmecmed.cu](http://www.cecmecmed.cu)
41. Sánchez CA, Yáñez R, Hevia RB. Un enfoque del desarrollo del sistema cubano de vigilancia post-comercialización para medicamentos y vacunas. Anuario Científico CECMED. 2010 [acceso 04/06/2019];8:07-22. Disponible en: <http://www.cecmecmed.cu/publicaciones/anuario>

42. Consejo de Ministros. Decreto 307. Creación de la organización superior de dirección Grupo de las Industrias Biotecnológica y Farmacéutica, sus funciones y facultades de su presidente. Gaceta Oficial de la República de Cuba No.52. La Habana: Consejo de Ministros; 27 nov 2012 [acceso 20/07/2019]. Disponible en: [https://www.gacetaoficial.gob.cu/pdf/GO\\_X\\_052\\_2012.rar](https://www.gacetaoficial.gob.cu/pdf/GO_X_052_2012.rar)
43. BRPS. Reglamento para la vigilancia de medicamentos de uso humano durante la comercialización. Resolución BRPS 04/2007. La Habana: CECMED; 2 de noviembre de 2007 [acceso 04/06/2019]. Disponible en: <http://www.cecmecmed.cu/reglamentacion-vigilancia>
44. CECMED. Reglamento para la vigilancia de productos farmacéuticos de uso humano durante la comercialización. Resolución 69/2019. La Habana: CECMED; 31 jul 2019 [acceso 07/08/2019]. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/reglamentacion/aprobadas/resolucion-cecmecmed-no-692019-reglamento-vigilancia-productos-farmacceuticos>

### Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Diana Pereda Rodríguez*: formulación de la idea original; conceptualización; recopilación y gestión de la información; redacción -borrador original.

*Ismayr Alfonso Orta*: contribución de la idea original; metodología; supervisión; redacción - revisión y edición.

*Yania Suárez Pérez*: contribución de la idea original; redacción - revisión y edición.

*Giset Jiménez López*: recopilación de la información; supervisión; redacción - revisión y edición.