

**Ministerio de Salud Pública  
Consejo Nacional de Salud**

**Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos  
(CONAMEI)**

**Manual de Procedimientos**

**Quito, julio 2011**

**RESOLUCION No. 33**  
**LA DIRECTORA EJECUTIVA DEL CONSEJO NACIONAL DE SALUD**

**CONSIDERANDO:**

QUE, La Constitución Política de la República, en su Art. 226, determina que "Las instituciones del Estado, sus organismos, dependencias, las servidoras o servidores públicos y las personas que actúen en virtud de una potestad estatal, ejercerán solamente las competencias y facultades que les sean atribuidas en la Constitución y la ley. Tendrán el deber de coordinar acciones para el cumplimiento de sus fines y hacer efectivo el goce y ejercicio de los derechos reconocidos en la Constitución."

QUE; El numeral 7 del Art. 363 de la Carta Suprema, manda que el Estado será responsable de "Garantizar la disponibilidad y acceso a medicamentos de calidad, seguros y eficaces, regular su comercialización y promover la producción nacional y la utilización de medicamentos genéricos que respondan a las necesidades epidemiológicas de la población. En el acceso a medicamentos, los intereses de la salud pública prevalecerán sobre los económicos y comerciales.";

QUE, Mediante Ley Orgánica del Sistema Nacional de Salud, publicada en Registro Oficial No. 670 de 25 de septiembre del 2002, se crea el Consejo Nacional de Salud, como entidad pública, con personería jurídica, autonomía administrativa y financiera.

QUE, La Política Nacional de Medicamentos establece que el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos debe actualizarse en un periodo no inferior a dos años, como lo dispone la Ley Orgánica del Sistema Nacional de Salud, y su Reglamento; y de conformidad con la Ley de Producción Importación, Comercialización y Expendio de Medicamentos Genéricos de Uso Humano y su reglamento, esta es una responsabilidad del Consejo Nacional de Salud a través de la Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos.

QUE, La Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos, del Consejo Nacional de Salud, fue constituida en 1985 y ratificada posteriormente por la Ley Orgánica del Sistema Nacional de Salud, promulgada en septiembre del 2002. Entre las funciones asignadas por el reglamento de la mencionada Ley consta la elaboración del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos.

QUE; El Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos, contiene la lista nacional de medicamentos esenciales, elaborado bajo la óptica de Salud Pública de acuerdo al perfil epidemiológico del país, y constituye el referente para la adquisición de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud;

QUE, La Comisión Nacional de Medicamentos en sesión celebrada el 7 de julio del 2011, resolvió aprobar el Manual de Procedimientos, que dispone de lineamientos generales para el desempeño de la Comisión Nacional de Medicamentos, tanto en el ámbito procedimental, como criterios para la inclusión, exclusión o cualquier otra modificación en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos



QUE, El Art. 20 de la Ley Orgánica del Sistema Nacional de Salud, determina que el Director Ejecutivo es el representante legal y el responsable técnico y administrativo del CONASA.

QUE, En ejercicio de las atribuciones que le confieren los artículos de la Ley antes mencionada

**RESUELVE:**

ARTÍCULO ÚNICO.- Emitir el Manual de Procedimientos de la Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos, con la metodología para la inclusión y exclusión de medicamentos del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos.

La presente Resolución entrará en vigencia a partir de la presente fecha, sin perjuicio de su publicación en el Registro Oficial.

Dado en el Distrito Metropolitano de Quito, a los 11 días del mes de noviembre del 2011

Sistema Nacional de Salud  
  
**SNS**  
**CONASA**  
Consejo Nacional de Salud  
Dra. Irina Almeida  
DIRECCIÓN EJECUTIVA CONASA

  
JL/JA/NdeL

## **CONSEJO NACIONAL DE SALUD**

### **DIRECTORIO**

**JULIO 2011**

Dr. David Chiriboga  
Ministro de Salud Pública  
Presidente del Directorio del CONASA

Dra. Ximena Ponce León  
Ministra de Inclusión Económica y Social

Ec. Ramiro González  
Presidente Consejo Directivo del IESS

Dr. Fernando Guijarro Cabezas  
Director General del IESS

Dr. Juan Moreira  
Director General de Salud

Dr. Leonardo Bravo Valencia  
Director Ejecutivo AFEME

Dr. Gorki Espinoza Ruiz  
Representante de los Gremios Profesionales

Dr. Paolo Marangoni  
Representante de la Honorable Junta de Beneficencia de Guayaquil

Dr. Guido Panchana  
Representante de SOLCA

Contralmirante Roberto González Quintanilla  
Representante de las Fuerzas Armadas

Ing. Giovanni Benítez Calva  
Presidente de CONCOPE

Ing. Héctor Jácome  
Presidente de AME

Ec. Ana Delgado  
Representante de Entidades de Salud Privadas con fines de lucro

Dr. Nelson Oviedo  
Representante de Entidades de Salud Privadas sin fines de lucro

Manual de Procedimientos

Sra. Jane Exkart Rubio  
Representante Gremios de los Trabajadores

Dra. Celia Riera  
Representante OPS/OMS en el Ecuador

Dr. Jorge Parra  
Representante UNFPA en el Ecuador

Sra. Cristian Munduate  
Representante de UNICEF en el Ecuador

Dra. Irina Almeida  
Directora Ejecutiva CONASA

## **COMISIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS E INSUMOS (CONAMEI)**

JULIO 2011

Dra. Silvia Alvarez  
Ministerio de Salud Pública  
Presidenta de la Comisión

Dr. Raúl Terán  
Asociación de Facultades y Escuelas de Medicina del Ecuador  
Vicepresidente de la Comisión

Dra. Ketty Sacoto  
Consejo Nacional de Salud  
Secretaria de la Comisión

Dr. Luis Pérez  
Federación de Químicos Farmacéuticos

Dr. Carlos Moscoso  
Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social

Dra. Glenda Ramos  
Sociedad de Lucha Contra el Cáncer, Guayaquil

Dr. Fausto Pérez  
Dirección Nacional de Salud de las Fuerzas Armadas

Dra. Tatiana Cárdenas  
Dirección Nacional de Salud de la Policía Nacional

Dr. Luis Sarrazín  
Honorable Junta de Beneficencia de Guayaquil

Dr. Iván Riofrío  
Federación Médica Ecuatoriana

Dr. Víctor Araúz  
OPS/OMS – Representación Ecuador

Dr. Héctor Rosero  
Instituto Nacional de Higiene

CPA Nancy Galarza de López  
Consejo Nacional de Salud

## **EXPERTOS INVITADOS PARA LA ELABORACIÓN DEL MANUAL DE PROCEDIMIENTOS DE LA COMISIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS E INSUMOS**

Ministerio de Salud Pública: Normatización del Sistema Nacional de Salud  
Ministerio de Salud: Ciencia y Tecnología  
Ministerio de Salud: Presidentes de la CONAMEI  
Consejo Nacional de Salud: Coordinadores Técnicos de la CONAMEI  
Dirección de Salud de las Fuerzas Armadas  
Hospital General de las Fuerzas Armadas No. 1  
SOLCA  
Hospital Quito de la Policía Nacional  
DNS de la Policía Nacional  
Federación de Químicos Farmacéuticos  
AFEME  
Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social  
Consultor OPS/OMS  
Consultor – CONASA

## CONTENIDO

CONSEJO NACIONAL DE SALUD, DIRECTORIO	2
COMISIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS E INSUMOS	4
Expertos invitados para la elaboración del Manual de Procedimientos	5
Contenido	6
Abreviaturas	8
Motivación	9
Introducción	10
Objetivo del Manual de Procedimientos	11
<b>SECCIÓN I</b>	
Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos (CONAMEI)	12
Integración y Composición de la Comisión	13
Requisitos de los Integrantes de la Comisión	13
Funciones de la CONAMEI	15
Funciones de los integrantes de la CONAMEI	16
Funciones del presidente	16
Funciones del vicepresidente	16
Funciones del secretario	16
Funciones de los miembros	17
Cesación de funciones	17
Procedimientos para las sesiones de la CONAMEI	18
Reuniones ordinarias	18
Reuniones extraordinarias	18
Local para la reunión	18
Quórum	18
Apertura de la reunión	18
Orden del día	19
Acta	19
Desarrollo de la sesión	19
Clausura de la sesión	20
<b>Sección II</b>	
Procedimiento para la inclusión, exclusión, modificación del CNMB	21
Procedimiento para la solicitud de inclusión, exclusión, modificación del CNMB	22
Procedimiento para la evaluación de las solicitudes aceptadas	23
Difusión, implementación, monitoreo y evaluación del uso del CNMB y RT	24
<b>ANEXOS</b>	25
Anexo 1. Declaración de Conflicto de Intereses	26
Instrucciones para realizar la declaración de conflicto de intereses	27
Anexo 2.1 Solicitud de inclusión, exclusión o modificación del CNMB	29
Anexo 2.2 Información a aportar por la Institución que presenta una Solicitud para la inclusión o modificación del CNMB	30
Anexo 2.3 Solicitud para inclusión / modificación del CNMB	32
Anexo 2.4 Solicitud para exclusión del CNMB	35

## Manual de Procedimientos

Anexo 2.5 Lista de chequeo de la información presentada	37
Anexo 3.1 Respuesta a las solicitudes de inclusión/exclusión/modificación del CNMB correctas	38
Anexo 3.2 Respuesta a las solicitudes de inclusión/exclusión/modificación del CNMB incorrectas	39
Anexo 3.3 Respuesta a las solicitudes de inclusión/exclusión/modificación del CNMB incorrectas y para archivo	40
Anexo 4 Matriz para evaluación de solicitud para inclusión / exclusión / Modificación del CNMB	41
Anexo 5 Lista Guía Consort	49
Anexo 6 Lista para evaluar la calidad de los informes de los meta análisis, Quorom (Quality of reporting of meta-analyses)	51
Anexo 7 Niveles de evidencia.	53
Anexo 8 Glosario	54

## ABREVIATURAS

ATC	Clasificación Anatómica Terapéutica y Química
CNMB	Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos
CONAMEI	Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos
CONASA	Consejo Nacional de Salud
CUFAR	Centro Universitario de Farmacología
DCI	Denominación Común Internacional
DDD	Dosis Diaria Definida
ECCR	Ensayos Clínicos Controlados Randomizados
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
FDA	Food and Drug Administration
IC	Intervalo de Confianza
INH	Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical "Leopoldo Izquieta Pérez"
LNME	Lista Nacional de Medicamentos Esenciales
LOSNS	Ley Orgánica del Sistema Nacional de Salud
MA	Meta-análisis
MSP	Ministerio de Salud Pública
NND	Número de pacientes necesarios para dañar
NNT	Número de pacientes necesarios para tratar
OR	Odds Ratio
PNM	Política Nacional de Medicamentos
PVP	Precio de Venta al Público
RR	Riesgo Relativo
RRA	Reducción del Riesgo Absoluto
RRR	Reducción del Riesgo Relativo
RS	Revisión Sistemática
RT	Registro Terapéutico
SNS	Sistema Nacional de Salud
T $\frac{1}{2}$	Vida Media
URM	Uso Racional de Medicamentos

## **MOTIVACION**

El presente documento ha sido elaborado, tomando en consideración las siguientes bases legales:

- Constitución de la República del Ecuador
- Ley Orgánica de Salud
- Ley Orgánica del Sistema Nacional de Salud
- Reglamento de aplicación a la Ley Orgánica del Sistema Nacional de Salud
- Política Nacional de Medicamentos

## INTRODUCCIÓN

El acceso a los medicamentos constituye un elemento fundamental del derecho a la salud y este a su vez es considerado como uno de los derechos humanos inalienables que el Estado tiene la obligación de garantizar para toda su población. El acceso a los medicamentos esenciales puede asegurarse garantizando principalmente cuatro componentes de la política de medicamentos: selección-uso racional, precios asequibles, financiamiento sostenible y sistemas de salud confiables.

El Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos (CNMB) que contiene la Lista Nacional de Medicamentos Esenciales (LNME) acorde con las características epidemiológicas del país, acompañada por información para su utilización racional provista por el Registro Terapéutico (RT) y los protocolos terapéuticos; son fundamentales para la aplicación de una Política Nacional de Medicamentos (PNM) orientada a promover el acceso y equidad en la atención de la salud.

La Constitución de la República del Ecuador consagra la salud como “un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula con el ejercicio de otros derechos”. Establece en el Art. 362 “...los servicios estatales de salud serán públicos y gratuitos en todos los niveles de atención y comprenderán los procedimientos de diagnóstico, tratamiento, medicamentos y rehabilitación necesarios...” y en el Art. 363, literal 7 expresa que el Estado será el responsable de: “...Garantizar la disponibilidad y acceso a medicamentos de calidad, seguros y eficaces, regular su comercialización y promover la producción nacional y la utilización de medicamentos genéricos que respondan a las necesidades epidemiológicas de la población. En el acceso a medicamentos, los intereses de la salud pública prevalecerán sobre los económicos y comerciales”.

La PNM promueve la utilización del CNMB en todas las instituciones sanitarias, como una estrategia efectiva para favorecer el acceso, a través de su uso racional en toda la gestión del medicamento, desde el registro, producción, importación, selección, adquisición, almacenaje, distribución, prescripción, dispensación, utilización por el paciente y disposición final de los medicamentos. Todo el proceso estará bajo el control de la Autoridad Sanitaria.

La PNM aprobada mediante resolución del Directorio del Consejo Nacional de Salud (CONASA), del 25 de octubre del 2006, Acuerdo Ministerial No. 0000620 del 12 de enero del 2007, Acuerdo Ministerial No. 0000116 del 16 de mayo del 2007, dispone que la revisión del CNMB debe efectuarse con una periodicidad no menor a dos años, y que la inclusión o exclusión de medicamentos se hará considerando la mejor evidencia disponible analizando: eficacia, seguridad, conveniencia, necesidades sanitarias, disponibilidad y costo-beneficio.

Para cumplir con el mandato de la PNM, la Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos (CONAMEI) ha realizado un proceso que incluye amplias consultas, contando entre otros con el apoyo del Centro Universitario de Farmacología (CUFAR) -Centro colaborador de la OPS/OMS de la Universidad de la Plata, Argentina-y ha elaborado el presente Manual de procedimientos de la Comisión

con la metodología para la inclusión y exclusión de medicamentos del CNMB considerando la mejor evidencia disponible. Esta herramienta permitirá a la CONAMEI cumplir de la mejor manera el mandato del marco legal vigente, los objetivos de la PNM y las actuales orientaciones de la ciencia y la tecnología para así contribuir al uso costo-efectivo de los medicamentos, cuando son necesarios, y a implementar la lista de medicamentos esenciales en todas las instituciones sanitarias como una estrategia para favorecer el acceso a los medicamentos.

## **OBJETIVO DEL MANUAL DE PROCEDIMIENTOS**

Disponer de lineamientos generales para el desempeño de la CONAMEI, tanto en el ámbito procedimental, como criterios para la inclusión, exclusión o cualquier otra modificación en el CNMB.

**SECCIÓN I**  
**COMISIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS E INSUMOS**  
**(CONAMEI)**

## INTEGRACIÓN Y COMPOSICIÓN DE LA COMISIÓN

La CONAMEI es una instancia del proceso agregador de valor del CONASA, conformada por delegados técnicos con poder de decisión de las entidades del Sistema Nacional de Salud (SNS), que abordan diferentes aspectos técnicos-normativos en el ámbito de medicamentos. El Art. 41 del Reglamento de la Ley Orgánica del Sistema Nacional de Salud (DE 3611; R.O. 9:28/01/03) establece que sus miembros no estarán vinculados a las empresas farmacéuticas nacionales o internacionales y tendrán formación o experiencia en: farmacología, salud pública, clínica, química y farmacia o administración de programas de medicamentos e insumos y que suscriban una declaratoria de no conflicto de intereses.

La CONAMEI, funciona con delegados acreditados (principal y alterno) de las siguientes instituciones: Ministerio de Salud Pública (MSP), Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Dirección Nacional de Salud del Comando Conjunto de las Fuerzas Armadas, Honorable Junta de Beneficencia de Guayaquil, Sociedad de Lucha Contra el Cáncer, Asociación Ecuatoriana de Facultades y Escuelas de Medicina, Federación Médica Ecuatoriana, Federación de Químicos y Bioquímicos Farmacéuticos del Ecuador, Dirección Nacional de Salud de la Policía Nacional la Asociación de Clínicas y Hospitales Privados del Ecuador y CONASA.

Además, con carácter de miembro consultivo, participa el Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical “Leopoldo Izquieta Pérez” (INH) y como asesor de la cooperación técnica la OPS/OMS.

Para la revisión de la LNME que consta en el CNMB, la CONAMEI deberá contar con el apoyo técnico de médicos y farmacéuticos, especialistas en búsqueda sistemática de información sobre medicamentos y tratamientos, especialistas en análisis y evaluación crítica de estudios de investigación. Invitará, en sesiones especiales, a especialistas y representantes de Programas de control de enfermedades (malaria, Tb, VHI/Sida, etc.) u otras áreas de la salud para tratar temas específicos.

El presidente, será el delegado del Ministerio de Salud Pública. El Vicepresidente será elegido por los miembros de la CONAMEI. Actúa como secretario un coordinador técnico del CONASA.

Todos los miembros estarán comprometidos con la salud pública, serán profesionales responsables, conocidos y respetados. Dispondrán de recursos y tiempo suficientes para el desempeño de sus funciones.

## **REQUISITOS DE LOS INTEGRANTES DE LA CONAMEI**

Todos los integrantes de la CONAMEI tendrán una designación formal, por un periodo dos años, pudiendo ser ratificados en su designación. Las instituciones deben garantizar la participación continua de sus delegados. Es necesario velar porque las instituciones nominadoras brinden las facilidades a fin de que los delegados puedan asistir y participar activamente en la CONAMEI.

Las instituciones deben acreditar delegados que realicen actividades relacionadas con la gestión del suministro de medicamentos, docencia en medicamentos, con cuarto nivel de formación en el ámbito de la competencia. Poseerán una trayectoria científica y ética reconocida, conocidos por su integridad, honestidad y dedicación.

Presentarán en forma anual una “Declaración de no conflicto de intereses” con la finalidad de garantizar su independencia de los fabricantes, importadores o distribuidores de medicamentos (Anexo 1).

Los delegados de las Instituciones que comprenden el SNS, tendrán derecho a voz y voto. Los delegados de las Instituciones consultivas, así como los de cooperación externa, que brindan asesoría técnica participarán en las reuniones con voz sin derecho a voto.

El Director Ejecutivo es miembro nato y su participación será a requerimiento de la CONAMEI.

El coordinador técnico tiene voz y voto. Brindará asesoría técnica y administrativa que garantice el normal funcionamiento de la CONAMEI.

## **FUNCIONES DE LA CONAMEI**

Cumplirá las siguientes funciones:

- Elaborar y actualizar el CNMB y su RT, de conformidad con las normas vigentes.
- Revisar los grupos farmacológicos, niveles de prescripción, niveles de atención, así como de los medicamentos esenciales constantes en el CNMB, de forma permanente (verificar alertas) y efectuar un seguimiento de los mismos (reevaluación).
- Establecer los mecanismos de difusión, implementación, monitoreo y evaluación del uso del CNMB y del RT con la finalidad de que constituyan una herramienta regulatoria que promueva el Uso Racional de los Medicamentos (URM).
- Coordinar con la autoridad sanitaria la implementación de un programa de difusión de los conceptos y definiciones de medicamentos esenciales, URM y la lista de medicamentos esenciales constante en el CNMB.
- Proponer los lineamientos de la PNM e insumos, en forma coordinada con la autoridad sanitaria.
- Brindar a las instituciones del sector, apoyo técnico sobre aspectos específicos relacionados con el ámbito de medicamentos.
- Cumplir con lo previsto en la Ley Orgánica del Sistema Nacional de Salud (LOSNS), el Reglamento a la Ley, este Manual y otras específicas en el área de medicamentos.
- Asesorar y apoyar a las instituciones del SNS en la aplicación de políticas y normas vigentes, en el campo de medicamentos.
- Impulsar la aplicación de las resoluciones e instrumentos aprobados por el Directorio del CONASA, en cada una de las instituciones del SNS.
- Apoyar la organización de eventos científicos, técnicos e investigativos en el ámbito de medicamentos, así como en el diseño, desarrollo y ejecución de planes y programas relacionados.
- Mantener reuniones ordinarias semanalmente. Se establecerán mecanismos para garantizar la presencia de sus miembros en todas las reuniones.
- Conformar equipos de trabajo al interior de la comisión para fortalecer la gestión de la misma, en el ámbito de medicamentos
- Velar por la capacitación continua de los miembros de la CONAMEI en la utilización de la evaluación crítica de la información científica de medicamentos con metodologías presenciales y virtuales.
- Las demás que el Pleno del Consejo, el Directorio o el Presidente le asignen.

## **FUNCIONES DE LOS INTEGRANTES DE LA CONAMEI**

### **Funciones del presidente(a)**

Son obligaciones del presidente(a) de la CONAMEI:

- a) Elaborar conjuntamente con el secretario(a) la convocatoria a reuniones con su correspondiente agenda.
- b) Suscribir la convocatoria.
- c) Dirigir las reuniones ordinarias y extraordinarias (apertura, desarrollo, clausura).
- d) Dirimir con su voto las decisiones en caso de empate.
- e) Vigilar el cumplimiento de los acuerdos y las resoluciones tomadas.
- f) Suscribir las actas y demás documentos inherentes a sus funciones.
- g) Coordinar acciones con el Director Ejecutivo y con las otras comisiones en ámbitos relacionados.
- h) Cumplir la LOSNS, el Reglamento a la Ley, este manual y otras normas específicas en el área de medicamentos.

En ausencia del presidente, su delegado alterno, actuará como un miembro más de la comisión y asumirá la presidencia el vicepresidente.

### **Funciones del vicepresidente(a)**

Son obligaciones del vicepresidente(a) de la CONAMEI:

En ausencia del presidente(a), cumplir las funciones asignadas al mismo.

### **Funciones del secretario(a)**

Son obligaciones del secretario(a):

- a) Suscribir conjuntamente con el presidente(a) las actas de cada reunión.
- b) Remitir a cada uno de los delegados, la convocatoria a reuniones con la correspondiente agenda y el acta de la sesión anterior. En el caso de actividades tipo taller, la convocatoria se realizará con 2 semanas de anticipación.
- c) Manejar y organizar el archivo de la comisión.
- d) Elaborar las actas de las reuniones y presentarlas para su aprobación en la siguiente reunión.
- e) Responsabilizarse por la custodia de la documentación tramitada.

En caso de ausencia del secretario(a), el director(a) ejecutivo(a) nominará otro funcionario del CONASA para que ejerza tales funciones.

### **Funciones de los miembros**

Son obligaciones de los miembros de la CONAMEI:

- a) Participar con voz y voto en las reuniones ordinarias y extraordinarias.
- b) Plantear en la reuniones la modificación de la agenda, solicitando la inclusión

- de algún tema que lo consideren importante, el que será puesto a consideración de los demás integrantes de la comisión, quienes podrán acogerlo o negarlo.
- c) Asistir puntualmente a las reuniones y talleres que sean convocados.
  - d) Impulsar el fortalecimiento del SNS.
  - e) Informar a las autoridades de sus respectivas instituciones sobre lo tratado y resoluciones tomadas en cada una de las reuniones.
  - f) Solicitar de ser necesario, asesoramiento técnico en temas específicos para el mejor cumplimiento de las funciones de la comisión.
  - g) Cumplir con la LOSNS, el Reglamento a la Ley, este manual y otras normas específicas en el área de medicamentos.
  - h) Asistir a las reuniones en conocimiento del contenido del acta de la reunión anterior, sus respectivos anexos, así como de cualquier documentación enviada.
  - i) Cumplir en el plazo señalado los trabajos que la CONAMEI les encomendare. La inasistencia a la sesión, no exime del cumplimiento de las tareas encomendadas, de ahí la necesidad de la revisión del acta en donde se detallará las actividades por realizarse.
  - j) Velar porque cuenten con delegados alternos, quienes asistan a las sesiones y/o talleres que se convoquen, a fin de que haya presencia permanente de la Institución a la que representan, en caso de ausencia del titular.

### **Cesación de funciones**

Los integrantes de las CONAMEI, cesarán en sus funciones por los siguientes motivos:

- a) Por terminación del período para el cual fueron delegados.
- b) Por renuncia.
- c) Por cambio de delegado.
- d) Por inasistencia injustificada a tres reuniones consecutivas (por parte de la Institución a la que representan), previa notificación a la institución respectiva.

La CONAMEI, cuando así lo requiera contará con la asesoría del abogado de la institución, en los siguientes términos:

- a) Absolver las consultas jurídicas.
- b) Elaborar instrumentos o informes de carácter legal.
- c) Apoyar en consultas jurídicas que le fueren solicitadas.
- d) Acompañar en las reuniones, de ser requerido.

## PROCEDIMIENTOS PARA LAS SESIONES DE LA CONAMEI

Las reuniones podrán ser ordinarias o extraordinarias:

**Reuniones Ordinarias.**-La CONAMEI se reunirá semanalmente, los días jueves de 10h00 a 13h00 o más, de acuerdo a los requerimientos. La convocatoria con la agenda a tratarse se realizarán por escrito, por lo menos con cinco días de anticipación y serán enviadas vía correo electrónico a todos los miembros.

**Reuniones Extraordinarias.**-Se realizarán por solicitud escrita de por lo menos la mitad más uno de los integrantes de la CONAMEI o convocadas por el Director Ejecutivo. La convocatoria con el respectivo orden del día, serán enviados con setenta y dos horas de antelación, vía correo electrónico.

**Local para la reunión:** El local deberá estar equipado con todos los insumos necesarios para el adecuado desarrollo de la sesión. Estará dispuesto de tal manera que el presidente(a) pueda ver a todos los presentes, evitando así que se pueda pasar a alguien por alto.

**Quórum.** Para la instalación de las reuniones se requerirá de la presencia de la mitad de los delegados acreditados con derecho a voto. En caso de ausencia temporal del delegado titular y de su correspondiente alterno, la institución comunicará por escrito el nombre del funcionario reemplazante. De no existir el quórum a **la hora convocada, se instalará 30 minutos más tarde, con los miembros presentes.**

Las resoluciones serán tomadas luego de haberse discutido los argumentos científicos basados en evidencias presentados a la comisión y por consenso de sus integrantes. Las resoluciones se tomarán por consenso o a través de votación simple de la mitad más uno de los integrantes. El voto será obligatorio y se lo expresará levantando la mano.

La CONAMEI podrá reconsiderar la inclusión o exclusión de medicamento(s), con la moción de uno de los miembros y la aprobación de la moción de por lo menos la mitad más uno de los miembros con derecho a voto.

**Apertura de la reunión:** El presidente(a) debe respetar que la sesión se realice a la hora fijada. Debe solicitar al secretario(a) le informe la existencia de quórum, incluyendo los nombres de las personas que solicitaron permiso justificado escrito. Si existe el quórum reglamentario se procede a instalar la sesión.

El presidente(a) velará porque la sesión no exceda, en lo posible, de las tres horas, debe cumplir estrictamente el Orden del Día, no pasará a otro asunto si no se ha resuelto el anterior. Cuidará que los informes sean presentados en forma escrita, y vigilará que todos los asistentes tengan la oportunidad de participar en las resoluciones.

Cuando el presidente somete a consideración de los asistentes el Orden del Día, es el momento en el que los delegados pueden solicitar se incluya algún otro punto que no fue propuesto. Una vez aprobado no se puede incluir ningún otro asunto.

**Orden del Día:** Definido antes de iniciar la reunión entre el presidente(a) y el secretario(a) en el que se incluyen generalmente los siguientes puntos:

1. Registro de asistentes y constatación del quórum.
2. Lectura y aprobación del acta anterior.
3. Lectura de comunicaciones recibidas.
4. Temas específicos.
5. Varios.

**Acta:** El acta es el documento en el que están descritas las actividades y decisiones o resoluciones que se adoptan. Debe ser cuidadosamente conservada, con hojas foliadas.

En las actas se registra lo siguiente: Fecha, lugar y hora de la sesión, Tipo de reunión (Ordinaria, Extraordinaria), Nómina de miembros asistentes y ausentes, Orden del día, Descripción de cada uno de los puntos contenidos en el Orden del día. En el acápite de lectura de comunicaciones recibidas, deberá detallarse el número del ingreso, fecha, suscriptor, Institución y el motivo de la misma. Es imprescindible contar con las resoluciones adoptadas en cada uno de los diferentes puntos. Al final se incluirá la fecha, día, hora y lugar de la siguiente sesión con la respectiva agenda, así como la hora de la clausura de la sesión.

Una vez que el acta ha sido aprobada, suscriben conjuntamente presidente(a) y secretario(a).

Posterior al desarrollo de la sesión, en máximo 72 horas laborables el secretario(a) deberá enviar vía correo electrónico el acta a todos los miembros.

**Desarrollo de la sesión:** Para el desarrollo de la sesión, se producirán mociones y debates. El debate constituye la consideración deliberativa de un asunto. La moción es una proposición (una propuesta constructiva) que permita la resolución de un problema o situación en particular. Para elevar a moción debe existir el respaldo de otro miembro de la Comisión.

Nadie debe intervenir en una reunión si antes no ha solicitado el uso de la palabra. Quien desee hablar debe dirigirse al presidente(a) expresando este requerimiento. Deberá esperar la respuesta de quien dirige.

Cuando dos personas solicitan la palabra al mismo tiempo, queda a juicio de quien preside otorgar el turno correspondiente. El presidente(a) tiene la obligación de anotar y respetar rigurosamente la secuencia de quienes han solicitado el uso de la palabra.

Se considera como un tiempo suficiente para justificar y apoyar una moción el tiempo máximo de tres minutos. Para la exposición, deliberación o debate, no

excederá de cinco minutos. Ningún miembro debe hablar reiteradamente sobre el mismo tema.

Las resoluciones adoptadas por la CONAMEI serán ratificadas o rectificadas en la siguiente sesión. No podrán ser modificadas en sesiones futuras. Excepcionalmente por razones plenamente justificadas se podrá revisar nuevamente el tema tratado.

El presidente(a) vigilará porque las intervenciones, estén encuadradas en el tema abordado, caso contrario, hará un llamado de “punto de orden”.

Constituye una falta de cortesía el pedir el uso de la palabra mientras otra persona está hablando, y la persona que incurra en esta falta perderá el derecho a hablar en el próximo turno. Factores como edad, sexo, pertenencia a una institución determinada, no constituyen atributos para conceder de manera prioritaria la palabra a ningún miembro.

**Clausura de la sesión:** La sesión será declarada clausurada cuando se hayan concluido con todos los puntos del Orden del Día. Solo en caso excepcional, si quedaran asuntos pendientes, serán tratados en la siguiente sesión; de ahí la importancia de la agenda, la cual debe ser elaborada de tal manera que se prevea su cumplimiento a cabalidad.

El éxito de la sesión radica en la observancia de los presentes procedimientos, así como en el cumplimiento de las tareas encomendadas a los miembros. Cuando no se hayan cumplido con las tareas, se solicitará por escrito el cumplimiento de las mismas. En caso de incumplimiento reiterado (3 ocasiones), se notificará a la Institución a la que representa.

## **SECCIÓN II**

### **PROCEDIMIENTO PARA LA INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN, MODIFICACIÓN DEL CUADRO NACIONAL DE MEDICAMENTOS BÁSICOS**

## **PROCEDIMIENTO PARA LA SOLICITUD DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN, MODIFICACIÓN DEL CNMB**

El proceso para la inclusión, exclusión o modificación de medicamentos del CNMB, se iniciará con la convocatoria en la página web del CONASA, y con el envío de invitaciones a las instituciones que conforman el SNS. El período para la recepción de las solicitudes será mínimo de sesenta días a partir de la convocatoria, cuyas fechas serán definidas en la misma. No se receptorán solicitudes fuera de esta etapa, serán consideradas para la siguiente edición.

En el caso de que existan alertas sanitarias declaradas por la autoridad sanitaria nacional o internacional, la CONAMEI, automáticamente retirará del CNMB el medicamento.

Las solicitudes deberán contener observaciones y sugerencias técnicamente sustentadas, el proceso se desarrollará de la siguiente manera:

1. El ingreso de las solicitudes se realizará a través de la Secretaría General, dicha solicitud solamente podrá ser presentada por las instituciones que pertenecen al SNS; ningún funcionario o miembro de institución o comisión alguna podrá realizarlo a título personal o a nombre de dichas instituciones o comisiones.
2. La recepción de las solicitudes será de acuerdo a lo establecido en los Anexos 2.1, 2.2, 2.3 y 2.4, con los respectivos adjuntos, debidamente sumillados y foliados.
3. La solicitud será remitida a la Coordinación Técnica de Medicamentos.
4. La Coordinación Técnica procederá a la revisión de la información con sus respectivos adjuntos según el Anexo 2.5.
5. Si cumplen con todos los requisitos, las solicitudes pasarán a conocimiento de la CONAMEI y se acusará recepción de las mismas, según el Anexo 3.1
6. Si la información constante en el Anexo 2.3 o 2.4, está incompleta o incorrecta, será devuelta a la institución solicitante, para que máximo en 30 días se proceda a salvar las objeciones, según el Anexo 3.2. Si no se procede a salvar las objeciones o si nuevamente, la solicitud no se ajusta a los requerimientos, se archivará el trámite. Se informará del particular de acuerdo al Anexo 3.3 máximo en 30 días laborables.
7. Se aperturará la recepción de solicitudes desde el 1 de agosto del año siguiente en el que ha salido publicado el CNMB, hasta el 31 de julio del año en el que debe publicarse el mismo. Ejemplo: La octava revisión corresponde al año 2010. Se aperturará la recepción de solicitudes para la novena revisión, desde el 1 de agosto de 2011 hasta el 31 de julio de 2012.
8. Las solicitudes que sean ingresadas a partir del 1 de agosto del año en el que debe publicarse el CNMB, serán consideradas para la siguiente revisión. Ejemplo: Las solicitudes que ingresen a partir del 1 de agosto de 2012, serán tomadas en consideración para la décima revisión del CNMB.

## **PROCEDIMIENTO PARA LA EVALUACIÓN DE LAS SOLICITUDES ACEPTADAS**

La CONAMEI, evaluará bajo los siguientes parámetros:

1. Principalmente la relevancia y necesidad sanitaria del medicamento propuesto; las características farmacológicas, indicaciones clínicas formalmente aprobadas y la comparación con otros medicamentos para la misma indicación.
2. La búsqueda sistemática y revisión de la evidencia disponible sobre la eficacia, seguridad e impacto sanitario del medicamento.
3. La conveniencia del medicamento en lo que se refiere a accesibilidad, adherencia, tolerancia y costo/beneficio.
4. Evaluación económica del medicamento solicitado y la disponibilidad en el mercado ecuatoriano.
5. Cuando se solicita la inclusión de un medicamento en un grupo en el cual existe un similar en el CNMB vigente, se analizará lo siguiente: perfil farmacológico, eficacia, seguridad, conveniencia, costo/beneficio, adecuación a la realidad sanitaria del país.
6. Los medicamentos de los que se soliciten inclusión deben estar garantizados en su seguridad y accesibilidad.
7. Se priorizará la selección de medicamentos formulados con un solo principio activo.  
Las formulaciones con combinaciones a dosis fijas se aceptarán sólo cuando se garantice mayor eficacia, seguridad u observancia que la administración independiente de sus principios activos.
8. Se elaborará un informe resumiendo las conclusiones de inclusión, exclusión o modificación en base a: perfil farmacológico, eficacia seguridad, conveniencia, costo/beneficio, adecuación a la realidad sanitaria del país.
9. Este informe quedará registrado en los archivos de la CONAMEI por el período legal vigente.
10. Concomitantemente con la elaboración del CNMB se procederá a la elaboración del RT respectivo.
11. La nueva edición del CNMB revisado por la CONAMEI se presentará para su aprobación al Directorio del CONASA para la posterior emisión del Acuerdo Ministerial correspondiente por parte de la autoridad sanitaria.
12. Una vez aprobada se procederá a la edición y publicación en el Registro Oficial.
13. Se implementarán las estrategias de distribución, difusión, monitoreo y evaluación de la nueva edición del CNMB.

## **DIFUSIÓN, IMPLEMENTACIÓN, MONITOREO Y EVALUACIÓN DEL USO DEL CUADRO NACIONAL DE MEDICAMENTOS BÁSICOS Y REGISTRO TERAPÉUTICO**

Con la finalidad de que el CNMB y RT constituyan una herramienta regulatoria que promueve el uso racional del medicamento, la CONAMEI deberá promocionar su inmediata difusión y distribución a las entidades y profesionales del SNS.

La CONAMEI promoverá y coordinará con la autoridad sanitaria la implementación de un programa de difusión de los conceptos de medicamentos esenciales, URM, LNME (Organización Mundial de la Salud).

## **ANEXOS**

**ANEXO 1****DECLARACIÓN DE NO CONFLICTO DE INTERESES**

Nombre: .....Institución: ..... Cargo:.....

¿Tiene usted o alguien de su familia algún interés financiero u otro tipo con cualquier fabricante, importador, distribuidor o proveedor de productos farmacéuticos, que pueda ser considerado un conflicto de interés real, potencial o aparente?

**Sí: No: Si es sí, por favor brinde detalles en los casilleros abajo**

Tipo de interés; por ejemplo, patentes, acciones, empleo, asociación, pagos	Nombre de la entidad comercial	Es propiedad suya, de su familia o de su unidad de trabajo?	Se trata de un Interés en vigor? (En caso contrario, señale el año en que dejó de tener vigencia)

Tiene o ha tenido, durante los últimos 4 años, un empleo u otra relación profesional con alguna entidad directamente involucrada en la producción, importación, distribución o venta de medicamentos, o directamente ha representado los intereses de una entidad semejante?

**Sí: No: Si es sí, por favor brinde detalles en los casilleros abajo**

Tipo de interés; por ejemplo, patentes, acciones, empleo, asociación, pagos	Nombre de la entidad comercial	Es propiedad suya, de su familia o de su unidad de trabajo?	Se trata de un Interés en vigor? (En caso contrario, señale el año en que dejó de tener vigencia)

¿Existe algo más que pudiera afectar su objetividad o independencia en la reunión o trabajo, o sobre la percepción por otros de su objetividad o independencia?

---



---

Declaro que la información brindada es correcta y que no existe ninguna otra situación de conflicto de interés real, potencial o aparente. Me comprometo a informar de cualquier cambio en estas circunstancias, incluso si surge algún tema durante la reunión o el trabajo mismo.

Me comprometo a mantener total confidencialidad de la información manejada al interior de la CONAMEI, que pueda afectar el normal desenvolvimiento de sus actividades. En caso de no mantener dicha confidencialidad autorizo para la notificación a los organismos correspondientes, como son: Contraloría General del Estado, Procuraduría General del Estado o cualquier otro organismo.

**Firma:****Fecha:**

## **INSTRUCCIONES PARA REALIZAR LA DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES**

Las consideraciones de salud pública tienen una importancia primaria en todo el trabajo técnico de la CONAMEI. Es necesario que se tomen medidas para asegurar que se alcanza la mejor evaluación posible de la evidencia científica en una atmósfera independiente libre de presiones directas o indirectas. Así, para asegurar la integridad e imparcialidad técnicas de la CONAMEI, es necesario evitar situaciones en las cuales intereses financieros u otros pudieran afectar el resultado de su trabajo.

### **¿Qué es un conflicto de interés?**

El conflicto de interés significa que el experto o algún familiar cercano, o la unidad administrativa con la cual el experto tiene una relación de dependencia, tiene interés financiero u otro que podría influir indebidamente la posición de los expertos en relación al tema-materia que se está considerando. Un conflicto potencial sería cuando existe un interés que puede afectar o puede ser percibido como que afecta la objetividad e independencia del experto.

Diversos tipos de intereses financieros u otros, tanto personal o con la unidad administrativa con la cual el experto tiene una relación de dependencia, pueden ser considerados y la siguiente lista, que no es exhaustiva, se proporciona como una guía. Por ejemplo, los siguientes tipos de situaciones deben ser declarados:

1. Ser propietario actual de una sustancia, una tecnología o un proceso (ej. propiedad de una patente), que será considerado dentro - o relacionado de otra manera con el tema-materia de - la reunión o trabajo.
2. Poseer un interés financiero actual, ej. partes o acciones, en una entidad comercial con un interés en el tema-materia de la reunión o del trabajo.
3. Poseer un empleo, consultoría, directorado, u otra posición durante los últimos 4 años, sea con pago o no, en cualquier entidad comercial que tenga un interés en el tema-materia de la reunión/trabajo, o una negociación en curso, en relación a un empleo futuro u otra asociación con tal entidad comercial.
4. Estar involucrado en la realización de cualquier trabajo o investigación con pago durante los últimos 4 años comisionados por una entidad comercial con intereses en el tema-materia de las reuniones o trabajo.
5. Recibir o haber recibido pago u otro apoyo durante el período que cubre los últimos 4 años, o expectativa de ayuda financiera en el futuro, de una entidad comercial con un interés en el tema-materia de la reunión o trabajo, aún en el caso de no implicar ningún beneficio al experto en forma personal pero que beneficia su posición o la de su unidad administrativa, ej. una concesión o beca u otro pago, o financiación de una consultoría.

### **¿Cómo realizar esta declaración?**

Para completar la declaración de conflicto de intereses, debe tomarse en cuenta que, cualquier interés financiero u otro que podría constituir un conflicto de

interés verdadero, potencial o evidente se debe declarar (1) con respecto al miembro mismo o a un familiar más cercano como (2) con respecto a la unidad administrativa con la cual tiene una relación de dependencia. Solo se necesita informar el nombre de la entidad comercial y la naturaleza del interés, no es necesario especificar cantidades (aunque si se considera que esta información es relevante para determinar el conflicto de interés, puede incluirse). En relación a los artículos 1 y 2 en la lista anterior, el interés debe ser declarado solo si es actual. Con respecto a los artículos 3, 4 y 5, debe ser declarado cualquier interés durante los últimos 4 años. Si el interés no sigue vigente, indicar el año en que terminó. Con respecto al artículo 5, el interés cesa cuando un puesto o una beca financiada no siguen siendo ocupados, o cuando finaliza el apoyo para una actividad.

### **Evaluación y resultado**

La información remitida por los miembros será utilizada para determinar si los intereses declarados constituyen un conflicto de interés verdadero, potencial o evidente. Tal conflicto de interés podrá, dependiendo de la situación, dar lugar a:

- (i) que se le pida la no participación en la parte de la discusión o trabajo que afecta dicho interés,
- (ii) que se le pida que no participe en la reunión o el trabajo.

La información contenida en este formulario puede ponerse a disposición de personas que no pertenecen a la CONAMEI sólo cuando sea cuestionada la objetividad de la reunión o del trabajo, de manera tal que las autoridades sanitarias consideren que brindar la información va a favor de los mejores intereses de la Institución y sólo después de haberlo consultado con los miembros.

**ANEXO 2.1****SOLICITUD DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN O MODIFICACIÓN DEL CNMB**

Quito, de del 201

Doctor(a)

**DIRECTOR(A) EJECUTIVO(A) DEL CONASA**

Presente.-

De mi consideración:

El suscrito \_\_\_\_\_ interesado en solicitar la inclusión, exclusión o modificación del CNMB vigente, del medicamento(s) \_\_\_\_\_ declaro:

1. Haber realizado esta solicitud en forma independiente sin conexión con la industria farmacéutica, contando con el aval de Comité de Farmacología o Comité Farmacoterapéutico.
2. Conocer los lineamientos y la información que consta en el **Anexo del CNMB vigente**.
3. Aceptar que el CONASA se reserve el derecho de aceptar o rechazar esta petición.
4. Renunciar a todo reclamo legal relacionado con la inclusión, exclusión o modificación del CNMB vigente.
5. Garantizar la veracidad de la información presentada en los Anexos correspondientes.

Atentamente,

Máxima autoridad de la institución

**ANEXO 2.2****INFORMACIÓN A APORTAR POR LA INSTITUCIÓN QUE PRESENTA UNA SOLICITUD PARA LA INCLUSIÓN O MODIFICACIÓN DEL CUADRO NACIONAL DE MEDICAMENTOS BÁSICOS**

Formato a ser llenado exclusivamente por la institución solicitante. Debe estar suscrita por la máxima autoridad técnica pertinente de la institución solicitante y avalado por el Comité de Farmacología / Farmacoterapia. Los literales A hasta O.2.e, son obligatorios, adjuntará la debida justificación científico-técnica disponible, de acuerdo a sus necesidades institucionales.

1. Propuesta de inclusión, exclusión o modificación.
2. Nombre de la Institución que forma parte del SNS que efectúa la propuesta.
3. Denominación Común Internacional (DCI), nombre genérico del medicamento.
4. Clasificación Anatómica Terapéutica y Química (ATC).
5. Aclaración de si la solicitud se refiere a un medicamento individual o a un grupo farmacológico.
6. Estructura química, formas farmacéuticas, concentraciones y presentaciones registradas en el Ecuador (genéricos y de marca).
7. Información sobre el(los) Registro(s) Sanitario(s).
8. Detalles del tratamiento (indicación para la que se propone en el país, régimen de dosificación, duración; referencia a guías terapéuticas de la OMS y a otras guías terapéuticas del país u otros países; explicitar necesidad de servicios o conocimientos prácticos especiales para el diagnóstico o tratamiento).
9. Descripción de beneficios y características farmacocinéticas, farmacodinámicas y medicamento-económicas respecto de otros medicamentos de la LNME del CNMB vigente incluidos para la misma patología.
10. Resumen de los datos disponibles sobre el costo y costo-eficacia comparativos dentro de la clase farmacológica o grupo terapéutico en cuestión:
  - Espectro de precios en el país del medicamento propuesto.
  - Costo-eficacia comparada presentada como espectro de costos por resultado habitual (p. ej. costo por caso, costo por curación, costo por mes de tratamiento, costo por caso prevenido, costo por evento clínico prevenido o, si es posible y oportuno, costo por año de vida ajustado en función de la calidad ganado) En caso de enfermedades crónicas, el reporte será mensual.
11. Existencia de estudios de beneficio/riesgo y costo/efectividad. Adjuntar especialmente estudios comparativos respecto de otros medicamentos del mismo grupo farmacológico ya incluidos en la LNME del CNMB vigente.
12. Resumen de la eficacia comparada en diversos entornos clínicos:
  - Evidencia clínica hallada (estrategia de búsqueda, identificación de exámenes sistemáticos, razones para seleccionar o excluir determinados datos).

- Resumen de los datos disponibles (evaluación de la calidad, medidas de los resultados, resumen de los resultados).
  - Resumen de las estimaciones disponibles de la eficacia comparada.
13. Resumen de la evidencia comparada respecto al riesgo:
    - Estimación de la exposición total de pacientes hasta el momento.
    - Descripción de los efectos secundarios y reacciones adversas.
    - Identificación de las diferencias en materia de riesgo atribuibles a los sistemas de salud y a factores relacionados con los pacientes.
    - Resumen del riesgo comparativo frente a elementos de comparación.
  14. Contraindicaciones absolutas y relativas e interacciones.
  15. Precauciones y advertencias relacionadas con embarazo, lactancia, niños, ancianidad y cuadros clínicos específicos.
  16. Limitaciones de uso en otros países.
  17. Alertas de uso.
  18. Condiciones de almacenamiento y período de vida útil.
  19. Disponibilidad en el mercado ecuatoriano.
  20. Adjuntar prospectos y material de difusión para el Ecuador.
  21. Proyecto de texto para el RT.

La información relativa al costo y al costo-eficacia debe referirse a los valores en el mercado ecuatoriano.

#### **RAZONES POR LAS QUE SE PUEDE SOLICITAR EL CAMBIO DE NIVEL**

1. Redistribución en la capacidad operativa de las unidades que pertenecen a las distintas instituciones de salud.
2. Información sobre la necesidad de establecer un monitoreo para el uso del fármaco, acción que no puede efectuarse en las unidades del nivel al que éste fue asignado.
3. Información sobre las propiedades del fármaco que hace posible su uso en unidades de otro nivel de complejidad.
4. Aumento de índices de morbilidad que justifiquen el uso de un fármaco en unidades de otro nivel de complejidad.
5. Normas farmacológicas.

**ANEXO 2.3****SOLICITUD PARA INCLUSIÓN  /MODIFICACIÓN  DEL CNMB**

A. Nombre de la Institución del SNS solicitante

B. Solicitud de Medicamento  Grupo Farmacológico 

C. IDENTIFICACIÓN DEL MEDICAMENTO

- Denominación común internacional (DCI) Nombre genérico
- Codificación ATC
- Estructura química desarrollada

Principio Activo (DCI)	Forma Farmacéutica	Concentración	Presentación	Vía de Administración

**Nota:** En el caso de que el principio activo tenga diferentes indicaciones terapéuticas, deberá presentar una solicitud por separado.

- \*Registro(s) Sanitario(s):  Si -  No,

Nombre de Marca o Genérico	Registro Sanitario (si -no)	Número del Registro Sanitario	Fecha de vigencia del Registro Sanitario	Laboratorio Fabricante	Laboratorio Solicitante

\*La información concerniente al Certificado de Registro Sanitario, se encuentra a disposición en la página web del INH ([www.inh.gob.ec](http://www.inh.gob.ec))

D. NECESIDAD SANITARIA DEL MEDICAMENTO, EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD PARA LA QUE SE SOLICITA.

- Indicación clínica solicitada, régimen de dosificación, duración, referencia respecto a guía de tratamiento.
- 
- 
- 

Existen otros medicamentos en el CNMB para dicha indicación?

- Si -  No
- Cuáles?
- Indicaciones clínicas formalmente aprobadas
  - EMA (Agencia Europea de Medicamentos)
  - FDA (Food and Drug Administration)
  - MSP - INH
  - Otras Agencias Reguladoras
  - Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación

<b>Características comparadas con otros medicamentos similares (acción farmacológica)</b>			
	Medicamento Propuesto	Medicamento comparador 1	Medicamento comparador 2
Nombre (DCI)			
Forma farmacéutica y concentración			
Posología			
Características diferenciales			

- Prevalencia de la patología en el país y grupo más afectado

-  
-  
-

#### E. PRESENTACIONES Y PRECIOS EN EL MERCADO ECUATORIANO

Nombre genérico	Nombre comercial	Forma Farmacéutica	Concentración	Presentación	PVP UNITARIO (oficial)*

\* El Precio de Venta al Público (PVP) Se refiere al emitido por la Secretaria Técnica de Fijación de Precios, se encuentra a disposición en la página web del MSP ([www.msp.gob.ec](http://www.msp.gob.ec)).

#### F. COMPARACIÓN CON LA TERAPIA DE REFERENCIA A DOSIS USUALES

Comparación de costos del tratamiento evaluado frente a otra(s) alternativa(s) para la misma indicación terapéutica

	Medicamento propuesto (Forma Farmacéutica, concentración)	Medicamento comparador 1 (Forma Farmacéutica, concentración)	Medicamento comparador 2 (Forma Farmacéutica, concentración)
Precio Unitario (oficial)			
Posología			
Costo/día			
Costo tratamiento completo o tratamiento año (considerar por mes para enfermedades crónicas)			

#### G. CARACTERÍSTICAS FARMACODINÁMICAS Y FARMACOCINÉTICAS

- Mecanismo de acción
- Absorción
- Metabolismo
- Distribución
- Eliminación
- Vida Media ( $T_{1/2}$ )

#### H. Contraindicaciones absolutas y relativas e interacciones.

## Manual de Procedimientos

- I. Precauciones y advertencias relacionadas con embarazo, lactancia, niños, ancianidad y cuadros clínicos específicos.
- J. Limitaciones de uso en otros países.
- K. Alertas de uso.
- L. Condiciones de almacenamiento y período de vida útil.
- M. Disponibilidad en el mercado ecuatoriano.
- N. Proyecto de texto para el RT.

## O. ADJUNTOS: CLASIFICACIÓN DE LOS ARTÍCULOS CIENTÍFICOS PRESENTADOS

Preferentemente adjuntar el mayor número de artículos científicos disponibles, seleccionando aquellos cuya rigurosidad científica sea relevante.

- 1. Total de artículo(s) científicos presentados (número) : | \_ | \_ |
- 2. Detalle de los artículo(s) científicos presentados:

- |   |       |
|---|-------|
| Artículos con evidencia para el análisis:   | _   _ |
| a. Meta-análisis (MA):  | _   _ |
| b. Revisiones sistemáticas (RS):  | _   _ |
| c. Ensayo clínico fase IV:  | _   _ |
| d. Ensayo clínico controlado con control activo fase III<br>(Ensayos Clínicos Controlados Randomizados –ECCR-): | _   _ |
| e. Alertas farmacológicas:  | _   _ |

**Opcionales:**

- |  |       |
|--|-------|
| a. Protocolos de tratamiento internacionales:                                | _   _ |
| b. Estudio Observacional Transversal:  | _   _ |
| c. Estudio Observacional Longitudinal Caso control:                          | _   _ |
| d. Estudio Observacional Longitudinal de Cohorte:                            | _   _ |
| e. Ensayo clínico controlado con control placebo fase III<br>(ECCR):         | _   _ |
| f. Ensayo clínico fase II controlado con control activo:                     | _   _ |
| g. Ensayo clínico fase II controlado con placebo:                            | _   _ |
| h. Revisión bibliográfica de estudios observacionales:                       | _   _ |
| i. Revisión bibliográfica de estudios observacionales y<br>ensayos clínicos: | _   _ |
| j. Reporte de caso:  | _   _ |
| k. Editoriales:  | _   _ |
| l. Revisión bibliográfica de ensayos clínicos:                               | _   _ |
| m. Ensayo clínico fase I   | _   _ |
| n. Otros   | _   _ |

Incluir como anexo metodología de la búsqueda sistemática

Firman,

Máxima Autoridad de la Institución

Presidente del Comité de Farmacología

Secretario del Comité de Farmacología

**ANEXO 2.4****SOLICITUD PARA EXCLUSIÓN DEL CNMB**

A. Nombre de la Institución del SNS solicitante

B. Solicitud de Medicamento  Grupo Farmacológico

C. IDENTIFICACIÓN DEL MEDICAMENTO

- Denominación común internacional (DCI) Nombre genérico
- Codificación ATC

Principio Activo (DCI)	Forma Farmacéutica	Concentración	Presentación	Vía de Administración

D. MOTIVO POR EL QUE SE SOLICITA LA EXCLUSIÓN

- Alerta Sanitaria
- Existencia de nuevas moléculas que superan a las existentes en el CNMB
- Cambio en normas o protocolos de tratamiento
- Exclusión de la lista de la OMS
- Otra

E. Indicaciones clínicas formalmente aprobadas

- EMA
- FDA
- MSP - INH
- Otras Agencias Regulatoras
- Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación

<b>Características comparadas con otros medicamentos similares (acción farmacológica)</b>			
	Medicamento Propuesto	Medicamento comparador 1	Medicamento comparador 2
Nombre (DCI)			
Forma farmacéutica y concentración			
Posología			
Características diferenciales			

- Prevalencia de la patología en el país y grupo más afectado
- 
- 

F. CARACTERÍSTICAS FARMACODINÁMICAS Y FARMACOCINÉTICAS

- Mecanismo de acción
- Absorción
- Metabolismo

## Manual de Procedimientos

- Distribución
- Eliminación
- $T_{1/2}$

G. Contraindicaciones absolutas y relativas e interacciones.

H. Precauciones y advertencias relacionadas con embarazo, lactancia, niños, ancianidad y cuadros clínicos específicos.

I. Limitaciones de uso en otros países.

J. Alertas de uso.

Firman,

Máxima Autoridad de la Institución

Presidente del Comité de Farmacología

Secretario del Comité de Farmacología

**ANEXO 2.5****LISTA DE CHEQUEO DE LA INFORMACIÓN PRESENTADA**

<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>N/A</b>
Nombre de la Institución del SNS solicitante			
Solicitud de Medicamento o Grupo Farmacológico			
Denominación común internacional (DCI) Nombre genérico			
Codificación ATC			
Estructura química desarrollada			
Forma(s) farmacéutica(s), concentraciones, presentaciones, vía de administración			
Nombre(s) de Marca o Genérico(s)			
Registro(s) Sanitario(s) (Número, Fecha vigencia, Laboratorio(s) fabricante(s), Solicitante(s))			
Indicación clínica solicitada, régimen de dosificación, duración, referencia respecto a guía de tratamiento.			
Existen otros medicamentos en el CNMB para dicha indicación? ¿Cuáles?			
Indicaciones clínicas formalmente aprobadas			
Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación			
Prevalencia de la patología en el país y grupo más afectado			
Presentaciones y precios en el mercado ecuatoriano			
Comparación con la terapia de referencia a dosis usuales			
Características farmacodinámicas y farmacocinéticas			
Contraindicaciones absolutas y relativas e interacciones			
Precauciones y advertencias relacionadas con embarazo, lactancia, niños, ancianidad y cuadros clínicos específicos			
Limitaciones de uso en otros países			
Alertas de uso.			
Condiciones de almacenamiento y período de vida útil.			
Disponibilidad en el mercado ecuatoriano.			
Precauciones y advertencias relacionadas con embarazo, lactancia, niños, ancianidad y cuadros clínicos específicos			
Proyecto de texto para el Registro Terapéutico			
Artículos científicos presentados			
Firmas			

Coordinador técnico: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**ANEXO 3.1****RESPUESTA A LAS SOLICITUDES DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN/MODIFICACIÓN  
DEL CNMB CORRECTAS****CNS-10-**

Quito, de del 201

En respuesta a su comunicación (Nº\_\_\_) con (#\_\_\_) hojas foliadas adjuntas, recibida (fecha\_\_\_) a las (hora\_\_\_), con la cual solicita la inclusión/exclusión/modificación de (nombre producto\_\_\_\_\_) en la \_\_\_ Revisión del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos, que realizará la Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos del Consejo Nacional de Salud, me permito poner en su conocimiento que la comisión realizará el análisis de la documentación presentada para tomar las resoluciones pertinentes.

Su solicitud será atendida en los términos que esta clase de procesos conlleva.

Atentamente,

**DIRECTOR (A) EJECUTIVO (A)**

**ANEXO 3.2****RESPUESTA A LAS SOLICITUDES DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN/MODIFICACIÓN  
DEL CNMB, INCORRECTAS****CNS-10-**

Quito, de del 201

En respuesta a su comunicación (Nº\_\_\_) con (#\_\_\_) hojas foliadas adjuntas, recibida (fecha\_\_\_) a las (hora\_\_\_), con la cual solicita la inclusión/exclusión/modificación de (nombre producto\_\_\_\_\_) en la \_\_\_ Revisión del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos, que realizará la Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos del Consejo Nacional de Salud, me permito poner en su conocimiento que una vez realizada la revisión pertinente, se concluye que la solicitud no se ajusta a los requerimientos que constan en el Anexo 2.3 ó 2.4, por lo que la CONAMEI no procederá a realizar el análisis de la documentación presentada, y se concede un plazo máximo de 30 días a partir de la recepción de la notificación para salvar la objeción e ingresar nuevamente la solicitud, de no hacerlo durante ese lapso, se entenderá que ha desistido de tal solicitud y se archivará el trámite, del particular se informará en el término de treinta días.

Atentamente,

**DIRECTOR(A) EJECUTIVO (A)**

**ANEXO 3.3****RESPUESTA A LAS SOLICITUDES DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN/MODIFICACIÓN  
DEL CNMB, INCORRECTAS Y PARA ARCHIVO****CNS-10-**

Quito, de del 201

En respuesta a su comunicación (Nº\_\_\_) con (#\_\_\_) hojas foliadas adjuntas, recibida (fecha\_\_\_) a las (hora\_\_\_), con la cual solicita salvar las objeciones encontradas en la primera solicitud por inclusión/exclusión/modificación de (nombre producto\_\_\_\_\_) en la \_\_\_ Revisión del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos, que realizará la Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos del Consejo Nacional de Salud, me permito poner en su conocimiento que una vez realizada la revisión pertinente, se concluye que la solicitud no se ajusta a los requerimientos constantes en el Anexo 2.3 (o Anexo 2.4), por lo que la CONAMEI no procederá a realizar el análisis de la documentación presentada y se archivará la solicitud, sin posibilidad de un nuevo reingreso.

Atentamente,

**DIRECTOR(A) EJECUTIVO (A)**

## ANEXO 4

**MATRIZ PARA EVALUACIÓN DE SOLICITUD PARA INCLUSIÓN  /EXCLUSIÓN   
 /MODIFICACIÓN  DEL CNMB**

A. Nombre de la Institución del SNS solicitante

B. Solicitud de Medicamento  o Grupo Farmacológico

C. IDENTIFICACIÓN DEL MEDICAMENTO

- Denominación común internacional (DCI) Nombre genérico
- Codificación ATC
- Estructura química desarrollada

Principio Activo (DCI)	Forma Farmacéutica	Concentración	Presentación	Vía de Administración

**Nota:** En el caso de que el principio activo tenga diferentes indicaciones terapéuticas, deberá presentar una solicitud por separado.

- Nombre(s) de Marca o Genérico(s)
- Registro(s) Sanitario(s)  Si -  No

Nombre de Marca o Genérico	Registro Sanitario (si -no)	Número del Registro Sanitario	Fecha vigencia del Registro Sanitario	Período de vida útil	Laboratorio Fabricante	Laboratorio Solicitante

D. NECESIDAD SANITARIA DEL MEDICAMENTO, EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD PARA LA QUE SE SOLICITA.

- Indicación clínica solicitada, régimen de dosificación, duración, referencia respecto a guía de tratamiento.

-  
-  
-

Existen otros medicamentos en el CNMB para dicha indicación?

- Si -  No
- Cuáles?
- Indicaciones clínicas formalmente aprobadas
  - EMA
  - FDA
  - MSP - INH
  - Otras Agencias Reguladoras

## Manual de Procedimientos

- Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación

<b>Características comparadas con otros medicamentos similares (acción farmacológica)</b>			
	Medicamento Propuesto	Medicamento comparador 1	Medicamento comparador 2
Nombre (DCI)			
Forma farmacéutica y concentración			
Posología			
Características diferenciales			

- Prevalencia de la patología en el país y grupo más afectado
  - 
  - 
  -

## E. PRESENTACIONES Y PRECIOS EN EL MERCADO ECUATORIANO

## F.

Nombre genérico	Nombre comercial	Forma Farmacéutica	Concentración	Presentación	PVP UNITARIO (oficial)

## G. COMPARACIÓN CON LA TERAPIA DE REFERENCIA A DOSIS USUALES

Comparación de costos del tratamiento evaluado frente a otra(s) alternativa(s) para la misma indicación terapéutica.

	Medicamento A (Forma Farmacéutica, concentración)	Medicamento B (Forma Farmacéutica, concentración)	Medicamento C (Forma Farmacéutica, concentración)
Precio Unitario			
Posología			
Costo/día			
Costo tratamiento completo o tratamiento año (considerar por mes para enfermedades crónicas)			

## H. CARACTERÍSTICAS FARMACODINÁMICAS Y FARMACOCINÉTICAS

## I. ADJUNTOS: CLASIFICACIÓN DE LOS ARTÍCULOS CIENTÍFICOS PRESENTADOS

1. Total de artículo(s) científicos presentados (número) :                   |\_|\_|
2. Detalle de los artículo(s) científicos presentados:

<b>Artículos con evidencia para el análisis:</b>	_ _
a. Meta-análisis:	_ _
b. Revisiones sistemáticas internacionales:	_ _
c. Ensayo clínico fase IV:	_ _
d. Ensayo clínico controlado con control activo fase III (ECCR):	_ _
e. Alertas farmacológicas:	_ _
<b>Opcionales:</b>	_ _
a. Protocolo de tratamiento:	_ _
b. Estudio Observacional Transversal:	_ _
c. Estudio Observacional Longitudinal Caso control:	_ _
d. Estudio Observacional Longitudinal de Cohorte:	_ _
e. Ensayo clínico controlado con control placebo fase III (ECCR):	_ _
f. Ensayo clínico fase II controlado con control activo:	_ _
g. Ensayo clínico fase II controlado con placebo:	_ _
h. Revisión bibliográfica de estudios observacionales:	_ _
i. Revisión bibliográfica de estudios observacionales y ensayos clínicos:	_ _
j. Reporte de caso:	_ _
k. Editoriales:	_ _
l. Revisión bibliográfica de ensayos clínicos	_ _
m. Ensayo clínico fase I	_ _
n. Otros	_ _

Análisis de los artículos con evidencia (llenar tablas 1, 2 y 3).

### 1. Revisiones sistemáticas/meta-análisis publicados y sus conclusiones

MODELO DE TABLA COMPARATIVA SOBRE LOS RESULTADOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD OBTENIDOS EN CADA ESTUDIO						
MEDICAMENTO:						
Meta-análisis/revisión sistemática (año/autor)	No .de estudios	No. y tipo de pacientes	Trat. grupo activo/trat. grupo control	Medida de resultados (variables estudiadas)	Impacto de efecto (OR/RR con IC)	
					Eficacia (RR, RRA, NNT)*	Seguridad **

\* Se expresa en Riesgo relativo (RR), acompañado por el intervalo de confianza (IC) 95 % y la significación estadística (\*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ )

\*\* Principales efectos adversos notificados en el/ los estudios correspondientes.

♦ Distintas variables (ejemplo: reducción de la mortalidad, disminución de la presión arterial, reducción de la retinopatía, etc)

+ Cantidad de pacientes evaluados en el metaanálisis y tipo de pacientes (especificar características especiales ej: niños, ancianos, obesos, pacientes internados, con un factor de riesgo, etc.

## 2. Ensayos clínicos controlados randomizados (ECCR) disponibles para la indicación clínica evaluada. Análisis de los resultados sobre Eficacia y Seguridad.

MODELO GENERAL DE TABLA COMPARATIVA SOBRE LOS RESULTADOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD OBTENIDOS EN LOS DIFERENTES ESTUDIOS										
INDICACIÓN CLÍNICA EVALUADA:										
Ensayo (autor/año)	No. Pacientes	Duración	Criterios de inclusión			Trat. Grupo activo/trat. Grupo control	Impacto de tratamiento RR*			Seguridad**
			Edad	VARIABLES	Otros		V1*	V2*	V3*	

\* Se expresa en Riesgo relativo (RR), acompañado por el intervalo de confianza (IC) 95 % y la significación estadística (\*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ )

\*\* Principales efectos adversos notificados en el/ los estudios correspondientes.

♦ Distintas variables (ejemplo: reducción de la mortalidad, disminución de la presión arterial, reducción de la retinopatía, etc)

+ Cantidad de pacientes evaluados en el metaanálisis y tipo de pacientes (especificar características especiales ej: niños, ancianos, obesos, pacientes internados, con un factor de riesgo, etc.

### 3. Estudios en los que se recoge información sobre Riesgo o Seguridad

INFORMACIÓN MÁS DETALLADA SOBRE LOS RESULTADOS DE SEGURIDAD														
Ensayo (autor/año)	No. Pacientes	Trat. Grupo activo/trat. Grupo control	Variables evaluadas en los estudios				Variables evaluadas en los estudios				Variables evaluadas en los estudios			
			Variable 1				Variable 2				Variable 3			
			Eventos/No. Ptes.	RRA	RR*	NND	Eventos/No. Ptes.	RRA	RR*	NND	Eventos/ No. Ptes.	RRA	RR*	NND

**Riesgo relativo (RR):** Responde la pregunta: ¿cuántas veces más probable (o menos probable en estudios de tratamientos efectivos) es la ocurrencia del evento en los expuestos comparado con el grupo control? (Riesgo absoluto del evento en los expuestos / Riesgo absoluto en los no expuestos). Si el riesgo de sufrir el evento es igual en ambos grupos, el RR = 1 (no diferencia), si es mayor en el grupo expuesto es > 1 y si es menor es < 1.  $RR = RA \text{ en tratados} / RA \text{ en no tratados} = 0.12 / 0.20 = 0.6$ . En este caso al ser el RR menor que 1 significa que el efecto del tratamiento es protector. Es decir que por cada ACV registrado en el grupo control se registraron 0,6 en el grupo tratado (o por cada 100 ACV en el control se registraron 60 en el tratado).

**Reducción del Riesgo Relativo (RRR):** Es una de las formas más comunes de informar los resultados de estudios terapéuticos en la literatura. Informa el porcentaje de reducción de riesgo del evento en el grupo tratado.  $RRR = (1 - RR) \times 100$  o  $[(\text{riesgo en expuestos} - \text{riesgo en no expuestos}) / \text{riesgo en no expuestos}] \times 100$ . Se mide en porcentaje de reducción. En el ejemplo, la  $RRR = (1 - 0.6) \times 100 = 40\%$  o  $(12\% - 20\%) / 20\% \times 100 = 40\%$ . De esta forma la conclusión del estudio será: " En los pacientes con hipertensión moderada a severa que recibieron tratamiento durante 5 años se redujo en un 40 % la incidencia (o el riesgo) de ACV".

**Reducción de riesgo absoluto (RRA):** Nos responde la pregunta: cuál es, en términos absolutos, la reducción del riesgo de sufrir el evento que se le atribuye al tratamiento (o el aumento del riesgo, en caso de un factor nocivo). Se obtiene calculando la diferencia de los riesgos absolutos en una y otra población.  $RRA = \text{Riesgo en no tratados} - \text{Riesgo en tratados} = 0.20 - 0.12 = 0.08 = 8\%$ . La reducción del riesgo en este estudio significa que de cada 20 ACV que ocurren en esta población de hipertensos moderados a severos, 8 pueden ser prevenidos con el tratamiento antihipertensivo o, lo que es lo mismo, el beneficio atribuible al tratamiento es del 8 %.

**Número de Pacientes Necesario para Tratar (NNT):** Es el número de pacientes que necesitamos tratar para evitar un evento: a cuántos pacientes hay que someter al tratamiento para obtener un beneficio? Cuando una intervención es costosa, invasiva o está acompañada de muchos efectos colaterales que comprometen la calidad de vida, habrá que evaluarla muy cuidadosamente para justificar su implementación. Al igual que el riesgo atribuible, el NNT incorpora el concepto de cuán frecuente es el evento en la población que no recibe la intervención.  $NNT = \text{es la inversa del RRA} = 1 / RRA$ .  $NNT = 1 / 0.08 = 12.5$  Es decir que se necesita tratar a 12.5 pacientes hipertensos moderados a severos para prevenir un ACV o, lo que es lo mismo, de cada 125 pacientes tratados se van a prevenir 10 ACV.

**Número de Pacientes Necesario para Dañar (NND):** Se utiliza cuando una intervención aumenta el riesgo de un evento adverso. Similar al concepto de NNT pero cuando el tratamiento experimental provoca efectos adversos. Es el número de pacientes que necesitamos tratar para 'provocar' un evento: a cuántos pacientes sometidos al tratamiento experimental hay que tratar (comparado con el tratamiento control) para provocar un evento adverso. Se calcula como la inversa del aumento de riesgo absoluto:  $1 / (\text{incidencia de evento adverso en el grupo experimental} - \text{incidencia del evento adverso en el grupo control})$ .

## Manual de Procedimientos

## J. EVALUACIÓN DE EFICACIA Y SEGURIDAD EN FUENTES SECUNDARIAS

## Guías de Práctica Clínica

- a. Evaluaciones previas por organismos independientes
- b. Otras fuentes: Centros de Farmacovigilancia, Alertas
- c. Otros posibles efectos adversos provenientes de comunicaciones de casos o estimables del efecto de clase.

Boletines Independientes. International Society Drugs Bulletin ISDB  
(<http://www.isdbweb.org>)

## K. RESUMEN DE EFICACIA PARA VARIABLES SUBROGADAS Y/O VARIABLES CLÍNICAS RELEVANTES

## L. RESUMEN DE EFECTOS SECUNDARIOS MÁS SIGNIFICATIVOS

Descripción de los efectos secundarios más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Más frecuentes:

Más graves:

## M. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA

Consideraciones farmacocinéticas

1. Absorción
2. Metabolismo
3. Distribución  $T_{1/2}$
4. Excreción

Posología, forma de preparación y administración

Vía de administración

Contraindicaciones

Principales interacciones

Almacenamiento y condiciones especiales de conservación

Precauciones y advertencias relacionadas con embarazo, lactancia, niños, ancianidad y cuadros clínicos específicos.

Limitaciones de uso en otros países.

Alertas de uso.

Presentaciones disponibles en el mercado farmacéutico y precios			
Forma farmacéutica	Concentración	Presentación (Envase x unidades)	Costo por unidad, PVP

Fuente del costo y fecha del mismo

## N. EVALUACIÓN ECONÓMICA

- Costo tratamiento/día y costo del tratamiento completo

Costo de tratamiento	
Precio Unitario	
Posología	
DDD*	
Costo día	
Costo tratamiento completo o tratamiento/año	

\*Dosis diaria definida (OMS): disponible en [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

## O. DISPONIBILIDAD DEL MEDICAMENTO EN EL MERCADO ECUATORIANO

## P. CONCLUSIONES

Resumen de los aspectos más significativos:

- Resumen de Eficacia. Seguridad/Riesgo. Costo
- Indicaciones. Condiciones especiales de uso
- Contraindicaciones y/o precauciones
- Cantidad de trabajos revisados del total de los que existen en la carpeta:  
|\_|\_|/|\_|\_|

- Cantidad de trabajos que no se incluyeron en el análisis final: |\_|\_|

- Cantidad de trabajos que fueron incluidos para el análisis final porque cumplieron los requisitos científicos metodológicos: |\_|\_|

- Identificación de los estudios que finalmente influyeron en el análisis final:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

- Existen para esta indicación medicamentos en el cuadro:  
Si  1 No  2
- Cantidad de medicamentos con la misma indicación que existen en el CNMB del Ecuador: |\_|\_|
- Relación de los medicamentos con la misma indicación que existen en el CNMB del Ecuador \_\_\_\_\_
- Análisis de comparación entre la nueva propuesta y las alternativas del cuadro.

**Conclusión final:** Teniendo en cuenta el análisis de las tablas de comparación se llega a la conclusión final de:

**Recomendar para ser discutida por la CONAMEI:**

- Inclusión  si  no  
 Exclusión  si  no  
 Modificación  si  no

## Q. BIBLIOGRAFÍA

- Referencias empleadas para la evaluación del medicamento propuesto y para redactar el informe.
- Adjuntar carpeta electrónica con los trabajos analizados (dentro de lo posible full text)

## R. AUTORES/REVISORES/FECHA DEL INFORME

- Nombre , apellido y firma
- Fecha del informe
- Declaración de No Conflicto de Intereses de los autores (adjuntar)

**ANEXO 5****LISTA - GUÍA CONSORT**

En este Anexo se incluyen materiales de apoyo para la evaluación de los ensayos clínicos controlados.

La lista-guía CONSORT, establece los requisitos de calidad para la publicación de los ensayos clínicos en las revistas biomédicas. En la evaluación de un nuevo medicamento para su inclusión en la LME, se estudian las evidencias aportadas por los ensayos clínicos de referencia para una determinada indicación clínica. La validez interna y calidad del ensayo clínico es un punto clave para la determinar el beneficio/riesgo y decidir sobre su incorporación.

<b>LISTA-GUÍA CONSORT</b>			
<b>Sección</b>	<b>Item</b>	<b>Descripción. Debe constar:</b>	<b>Nº de página</b>
<b>TITULO Y RESUMEN</b>			
	1	¿ Cómo fueron los participantes asignados a la intervención? (ej: "adjudicación aleatoria", "aleatorizados", "asignados aleatoriamente").	
<b>INTRODUCCION</b>			
Antecedentes	2	Antecedentes científicos y explicación racional.	
<b>MÉTODOS</b>			
Participantes	3	Criterios de elección de los participantes y forma de recoger los datos.	
Intervenciones	4	Detalles precisos de la intervención a realizar en cada grupo y cómo y cuándo será aplicada.	
Objetivos	5	Objetivos específicos e hipótesis.	
Resultados	6	Definición clara de las medidas de los resultados primarios y secundarios, y cuando sea aplicable métodos usados para garantizar la calidad de las medidas (Ej: observaciones múltiples, formación de los asesores).	
Tamaño de la Muestra	7	Cómo fue calculado el tamaño de la muestra y, cuando sean aplicables, exposición de análisis intermedios y criterios de suspensión del ensayo.	
Aleatorización: generación de la secuencia	8	Método usado para generar la secuencia de aleatorización, incluyendo detalles de cualquier restricción (Ej: bloqueo, estratificación...).	
Aleatorización: asignación oculta	9	Método usado para ocultar la asignación aleatoria. (Ej: sobres numerados, teléfono central), especificando si la secuencia es oculta hasta que la intervención es asignada.	
Aleatorización: Aplicación	10	Quién genera la secuencia de la asignación, quién incorpora a los participantes, y quién asigna los participantes a sus grupos.	
Ciego (enmascaramiento)	11	Si aquellos que administran las intervenciones y evalúan los resultados están enmascarados respecto a la asignación de grupos. Si ello es así cómo se evaluó el proceso y éxito del enmascaramiento.	
Los métodos Estadísticos	12	Métodos estadísticos usados para comparar grupos en los resultados primarios. Métodos para los análisis adicionales, tales como análisis de los subgrupos y análisis ajustados.	
<b>RESULTADOS</b>			
Flujo de los participantes	13	Flujo de los participantes a través de cada etapa (se recomienda un diagrama). Específicamente, para cada grupo estudiado, comunicar el número de participantes asignados aleatoriamente, los que han recibido el tratamiento previsto,, los que han terminando el protocolo del estudio, y los analizados para el resultado primario. Descripción de las desviaciones del protocolo del estudio previsto, junto con las razones de dichas desviaciones.	
El reclutamiento	14	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y seguimiento.	

## Manual de Procedimientos

Datos base	15	Características demográficas y clínicas cada grupo.	
Números Analizados	16	Los números de participantes (denominador) en cada grupo incluidos en cada análisis y especificar si el análisis se ha realizado "por intención de tratar". Indique los resultados en números absolutos cuando es factible (Ej: 10/20, no 50%).	
Resultados y Estimación	17	Para cada resultado primario y secundario, un resumen de los resultados para cada grupo, y del tamaño estimado del efecto y su precisión (Ej: intervalo de la confianza del 95%).	
Análisis auxiliares	18	Comunicar cualquier otro análisis realizado, incluyendo análisis de subgrupos y análisis ajustados, indicando aquellos que se han pre-especificado y aquellos que son exploratorios.	
Efectos adversos	19	Todos los acontecimientos adversos importantes o efectos secundarios en cada grupo de la intervención.	
<b>DISCUSIÓN</b>			
Interpretación	20	Interpretación de los resultados, considerando la hipótesis del estudio, fuentes de sesgos potenciales o de imprecisión, así como los peligros asociados con la multiplicidad de análisis y resultados.	
Generalización	21	Generalización (validez externa) de los resultados de ensayo.	
Evidencia general	22	Interpretación general de los resultados en el contexto de la evidencia actual.	

## ANEXO 6

**LISTA PARA EVALUAR LA “CALIDAD DE LOS INFORMES DE LOS META-ANÁLISIS”, QUOROM  
(QUALITY OF REPORTING OF META-ANALYSES)\***

Categoría	Subcategoría	Descripción del ítem	¿Incluido en informe? (Si/No)	N° de páginas
Título		Se identifica el trabajo como un meta-análisis [o revisión sistemática] de ECC		
Resumen		Utiliza un formato estructurado		
		Describir:		
	Objetivos	Se explicita la pregunta clínica		
	Fuente de datos	Bases de datos y otras fuentes de información		
	Métodos de la Revisión	Los criterios de selección (es decir, población, intervención, resultado y diseño del estudio); los métodos de valoración de la validez, análisis de datos y características del estudio, y síntesis de datos cuantitativos suficientemente detallada para permitir la repetición.		
	Resultados	Características de los ECC incluidos y excluidos: hallazgos cualitativos y cuantitativos (estimaciones puntuales e intervalos de confianza); y análisis de subgrupo.		
	Conclusión	Resultados principales		
Introducción		Describe el problema clínico concreto; los fundamentos biológicos de la intervención y los fundamentos de la revisión.		
Métodos	Búsqueda	Fuentes de información en detalle (bases de datos, registros, archivos personales, información de expertos, agencias, búsqueda manual) y las limitaciones (año, status de publicación, idioma de publicación).		
	Selección	Criterios de inclusión y exclusión (definición de población, intervención, resultados principales, y diseño del estudio).		
	Evaluación de la validez	Criterios y procesos utilizados (ej. Condiciones encubiertas, valoración de la calidad y sus hallazgos).		
	Extracción de datos	Proceso o procesos utilizados (ej. Completados independientemente, en duplicado).		
	Características de los estudios	Tipo de diseño del estudio, características de los participantes, detalles de la intervención, definiciones de los resultados, etc. y cómo se valoró la heterogeneidad.		
	Síntesis de datos cuantitativos	Principales medidas de efecto [ej. Riesgo relativo(RR)], método de combinación de los resultados (pruebas estadísticas e intervalos de confianza), tratamiento de los datos que faltan ; evaluación de la heterogeneidad; fundamento del análisis de sensibilidad y de subgrupos <i>a priori</i> ; y evaluación del sesgo de publicación.		
	Flujo de ECC	Ofrece un perfil del meta-análisis que resuma el flujo de resultados (ej. diagrama).		

Resultados	Características de los estudios	Descripción de cada ECC (edad, tamaño de la muestra, intervención, dosis, duración, período de seguimiento).		
	Síntesis de datos cuantitativos	Informe de acuerdo en la selección y evaluación de la validez; presentar un resumen sencillo de los resultados (para cada grupo en cada resultado para cada resultado primario); presentar los datos necesarios para calcular los tamaños del efecto y los intervalos de confianza en los análisis por intención de tratar (ej. tablas 2x2, medias y DE, proporciones).		
Discusión		Resume hallazgos claves, discute las inferencias clínicas basadas en la validez interna y externa; interpreta los resultados a la luz de la totalidad de las pruebas disponibles, describe sesgos potenciales (ej.: de publicación) en el proceso de revisión y sugiere investigaciones futuras.		

\* Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al for the QUOROM Group. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Lancet 1999; 354: 1896-1900.

## ANEXO 7

**Niveles de evidencia. Grados de recomendación de las pruebas Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)<sup>1</sup>**

<b>Niveles</b>	<b>Tipo de Evidencia</b>	<b>Grado de recomendación</b>
1++	Meta-análisis de <b>alta calidad</b> , exámenes sistemáticos de estudios comparativos aleatorizados (ECA) o ECA con un <b>riesgo de sesgo muy bajo</b>	A*
1+	Meta-análisis <b>correctamente realizados</b> , exámenes sistemáticos de ECA o ECA con un <b>riesgo de sesgo bajo</b> .	
2++	Exámenes sistemáticos de <b>alta calidad</b> de estudios de casos y testigos o de cohortes, o estudios de casos y testigos o de cohortes <b>muy bajo</b> de influencia de factores de confusión, sesgo o azar y una <b>probabilidad alta</b> de que la relación sea casual.	B*
2+	Estudios de control de casos y testigos o de cohortes correctamente realizados, con un <b>riesgo bajo</b> de influencia de factores de confusión, sesgo o azar y una <b>probabilidad moderada</b> de que la relación sea casual.	C*
3	Estudios no analíticos, por ejemplo, informes de casos	D**
4	Opiniones de expertos	

\* Aplicable a la población blanco

\*\* Extrapolado de 2+

<sup>1</sup> Robin Harbour and Juliet Miller. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 2001;323:334-336

## ANEXO 8

### GLOSARIO

**Asignación aleatoria:** Método mediante el cual se asigna a través del azar a los pacientes a los diferentes tratamientos en un ensayo clínico. La asignación aleatoria a los grupos de estudio garantiza la distribución equilibrada de todas las variables, tanto conocidas como desconocidas, por lo que garantiza la comparabilidad entre los grupos y neutraliza la preferencia subjetiva, tanto del investigador como de los pacientes. Constituye la diferencia con el estudio de cohorte.

**Abandonos –drop outs:** Pacientes que abandonan un ensayo clínico y la mayoría de las veces no se conoce su causa, algunos autores también las denominan pérdidas. Hay análisis estadístico donde no se tienen en cuenta a estos pacientes, porque no terminaron el tratamiento, lo cual introduce un sesgo de evaluación estadística y los resultados no deben considerarse como confiables.

**Análisis por protocolo (PP):** Es el análisis estadístico que solo tiene en cuenta a los pacientes que concluyeron el estudio, y algunos lo llaman erróneamente como pacientes evaluables. Existen dos tipos de análisis estadístico, un por protocolo y el otro por intención de tratar.

**Análisis por intención de tratar (ITT):** Es el análisis estadístico donde se tienen en cuenta a todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y se incluyeron en el estudio, hayan o no recibido el tratamiento. Este tipo de análisis posee más fortaleza en la interpretación de los resultados y es más confiable que el anterior.

**Clasificación de los ensayos clínicos según el objetivo:** Los ensayos se pueden clasificar en ensayos de farmacología humana (coincide con la fase I del desarrollo del producto), de exploración terapéutica (coincide con la fase II del desarrollo del producto), de confirmación terapéutica (coincide con la fase III del desarrollo del producto), y de uso terapéutico (coincide con la fase IV del desarrollo del producto).

**Diagrama de flujo de pérdidas:** Es el diagrama donde se va presentando por el autor del informe final del ensayo clínico o de la publicación, que cantidad de pacientes quedan para cada etapa de seguimiento del estudio. Permite poder evaluar si las pérdidas o abandonos se comportaron igual en los grupos de la investigación, control y estudio y por tanto si son comparables o no. Su ausencia puede hacer pensar o que se quiere ocultar algún dato o se desconoce la metodología.

**Eficacia:** Resultado de un ensayo clínico fase III, donde las condiciones en que se realiza la investigación tienen mucho de experimento y no son similares o se alejan en alguna medida a la de la asistencia médica, ya que los criterios inclusión y exclusión aunque son más laxos que los estudios de otras fases, aún distan de la realidad de los pacientes en la práctica médica.

**Efectividad:** Resultado de un ensayo clínico fase IV, donde las condiciones en que se realiza la investigación se tratan de hacer lo más parecida posible a la de la asistencia médica, en este tipo de investigación, los criterios inclusión y exclusión son muy laxos, y se acercan mucho a la realidad de los pacientes en la práctica clínica.

**Enmascaramiento cegamiento:** Garantiza la no influencia de las expectativas del paciente –simple ciego y/o del investigador –doble ciego- sobre la evaluación de la respuesta.

Según el grado de enmascaramiento se clasifican en abiertos (cuando no se puede cegar a ningún participante del estudio), a simple ciego (cuando es el paciente el que no conoce que tratamiento está tomando), a doble ciego (cuando no conoce el tratamiento que toman los pacientes, ni el médico, ni los propios pacientes) y a triple ciego (cuando además de médicos y pacientes, el bioestadístico no conoce qué tratamiento tienen asignados los pacientes y por tanto hace el procesamiento estadístico a ciegas).

Existe, otro tipo de cegamiento, el a ciegas total, que es cuando ningún participante del estudio conoce qué tratamiento tienen asignados los pacientes, (ni el personal de medio diagnóstico) solo un personal del departamento de control de la calidad, que tiene la lista aleatoria, y se guarda bajo seguridad en dicho departamento.

**Ensayo clínico:** Según Laporte J R, 1992... “ Un ensayo clínico, es aquel experimento cuidadosa y éticamente diseñado, en el que los sujetos participantes, son asignados a las diferentes modalidades de intervención, de manera simultánea y aleatoria, y son supervisados también de manera simultánea.

**Ensayo clínico:** Según ICH 1996.... “Cualquier investigación en sujetos humanos dirigida a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto (en investigación), y/o identificar cualquier reacción adversa al producto (en investigación), y/o a estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto(s) en investigación con el objeto de determinar su seguridad y/o eficacia. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.”

**Ensayos clínicos fases tempranas:** Son aquellos contemplados en la fase I y la fase IIa del desarrollo clínico de un medicamento.

**Ensayos clínicos fase I:** Los ensayos en fase I se caracterizan por ser investigaciones donde se administra por primera vez al ser humano, el medicamento en estudio. Los sujetos de investigación son generalmente voluntarios sanos. Su objetivo principal es verificar que el medicamento es tolerado de manera satisfactoria, aunque también se pueden obtener datos farmacocinéticos y farmacodinámicos.

**Ensayos clínicos fase II:** Son aquellos que tienen como objetivo la exploración de la eficacia del producto en estudio. Se clasifican en fase IIa y fase IIb.

**Estudios de Fase IIa:** Representan el segundo estadio en la evaluación de un medicamento. Se realizan en pacientes con la enfermedad o entidad clínica de interés. Aunque pueden llevarse a cabo en voluntarios sanos. Generalmente, los ensayos son controlados y con asignación aleatoria a los tratamientos. Por lo general el grupo control utilizado es el placebo. Tiene como objetivo principal conocer la farmacocinética y la farmacodinamia. A través de ella se determina la eficacia inicial y utilidad del producto y permite ampliar los datos de seguridad obtenidos en Fase I.

**Estudios de Fase IIb:** En estos tipos de estudios se busca la confirmación de los estudios de fase IIa con respecto a: las dosis planteadas, la evaluación de las variables principales que miden la respuesta en las poblaciones diana, los diferentes esquemas concomitantes y las reacciones adversas más frecuentes.

Entre sus características están: son estudios más prolongados, mayor número de pacientes que en la fase IIa, pero menor número de pacientes que en la fase III, por que se trata de exponer a la menor cantidad de pacientes a un tratamiento en que aun no se dispone de evidencia clínica suficiente.

Por lo general son controlados, el grupo control puede ser con, placebo, sustancia activa de referencia, control negativo o sin tratamiento, y para dar mayor validez interna y poder detectar el potencial terapéutico se estudia en poblaciones homogéneas de pacientes y con criterios más estrictos de inclusión y exclusión. Además, la duración del tratamiento es más corta que en la fase III, pueden usarse variables subrogadas para medir el efecto y explorar la eficacia.

Estas variables no necesariamente son relevantes desde el punto de vista clínico pero contribuyen a tomar la decisión a más corto plazo y de acuerdo a sus resultados, si se continúa a la otra fase o se descarta el medicamento.

**Ensayos clínicos fase III:** Estos son estudios que tienen como objetivos, comprobar y en de forma secuencial los dos tratamientos, con el periodo de lavado intermedio y la asignación al orden del tratamiento se hace de forma aleatoria, de tal manera que aproximadamente la mitad recibe los tratamientos en el orden AB (tratamiento A y tratamiento B) y la otra mitad recibe el tratamiento en el orden BA.

Para el análisis estadístico se comparan los resultados de los dos tratamientos en cada paciente, con el estado inicial o sea, antes del primer tratamiento. Se utilizan habitualmente en ensayos en fases tempranas del desarrollo del medicamento.

**Ensayos secuenciales:** Se utiliza cuando se quiere tomar la decisión de seguir o parar en ensayo de acuerdo a los resultados encontrados. Se requiere un criterio de evaluación a corto plazo, es más frecuente en las fases II. Estos estudios requieren hacer un análisis intermedio y debe tenerse en cuenta el diseño estadístico, tipo de variable (cuanti o cualitativa) y valor del uso según objetivos y además hay que tener presente los propósitos del estudio.

Existen variantes que fijan tamaños de muestra para la primera etapa y según los resultados se fija o no el tamaño de la muestra para la segunda etapa.

**Estudio de casos y controles:** Este tipo de estudio identifica a personas con una enfermedad (u otra variable de interés) y los compara con un grupo control apropiado que no tenga la enfermedad. La relación entre uno o varios factores relacionados con la enfermedad se examina comparando la frecuencia de exposición a éste u otros factores entre los casos y los controles.

A este tipo de estudio que es de los más utilizados en la investigación epidemiológica se le podría describir como un procedimiento epidemiológico analítico, no experimental con un sentido retrospectivo, ya que partiendo del efecto, se estudian sus antecedentes, en el que se seleccionan dos grupos de sujetos llamados casos y controles según tengan o no la enfermedad.

**Estudio de Cohorte:** En este tipo de estudio los individuos son identificados en función de la presencia o ausencia de exposición a un determinado factor. En este momento todos están libres de la enfermedad de interés y son seguidos durante un período de tiempo para observar la frecuencia de aparición del fenómeno que nos interesa.

Si al finalizar el período de observación la incidencia de la enfermedad es mayor en el grupo de expuestos, se puede concluir que existe una asociación estadística entre la exposición a la variable y la incidencia de la enfermedad.

**Estudio Descriptivo Ecológico:** Estos estudios no utilizan la información del individuo de una forma aislada sino que utilizan datos agregados de toda la población. Describen la

enfermedad en la población en relación a variables de interés como puede ser la edad, la utilización de servicios, el consumo de alimentos, de bebidas alcohólicas, de tabaco, la renta per cápita.

**Estudios de farmacocinética:** Estos estudios tienen como meta en la fase I o IIa, determinar un grupo de parámetros farmacocinéticos, que expresan los resultados de los diferentes procesos, a que son sometidos los medicamentos una vez que han sido administrados. Los procesos son: absorción, distribución, metabolismo y excreción.

**Estudios de farmacodinamia:** Estos estudios se realizan tanto en la fase I, como en fase IIa, depende de la estrategia del producto y tienen como meta fundamental, determinar si la nueva sustancia presenta la actividad farmacológica esperada. Se pueden realizar de dos formas, o bien integrados a los estudios de seguridad y farmacocinética, o de manera independiente, una vez terminados estos.

**Estudios Transversales:** Este tipo de estudios denominados también de prevalencia, se utilizan fundamentalmente para conocer la prevalencia de una enfermedad o de un factor de riesgo. Estudian simultáneamente la exposición y la enfermedad en una población bien definida en un momento determinado. Esta medición simultánea no permite conocer la secuencia temporal de los acontecimientos y no es por tanto posible determinar si la exposición precedió a la enfermedad o viceversa.

**Guía CASP:** Critical Appraisal Skills Programme (Habilidades de lectura crítica). Es una guía de 10 puntos de respuestas de si, no, no sé, sencilla de apariencia, pero necesita conocimientos y entrenamiento en su uso.

**Guía QUOROM:** Quality Of Reporting Of Metaanalysis. Lista de comprobación para publicar RS y meta-análisis, tiene 18 puntos a considerar y valora la presencia de cada punto en el texto de la publicación. Se hizo una adaptación de esta guía para la revisión de RS y meta-análisis que se presentan en la carpeta para la inclusión/exclusión de medicamentos al cuadro y que está contenido en la guía metodológica del CONASA.

**Intervalo de Confianza:** Es el rango en que se encuentra el verdadero valor del efecto, con un determinado grado de certeza. Es el intervalo que incluye el verdadero valor con un 95 % de certeza. Si el experimento se repitiera muchas veces en el 95 % de las ocasiones el resultado se encontraría dentro del intervalo. El IC es “la llave” que abre la puerta de la muestra y permite “aventurar” una respuesta que se pueda aplicar a la población.

Permite conocer entre qué límites hay un determinado nivel de confianza o certeza de que se encuentre la magnitud verdadera, y ver si incluye o excluye el mínimo valor considerado de relevancia clínica, pero además el Intervalo de Confianza (IC 95%), informa sobre si el resultado es o no es estadísticamente significativo para  $p < 0.05$ .

**Medicina basada en la evidencia. MBE:** Proceso sistemático de búsqueda, evaluación y uso de los hallazgos de la investigación biomédica como base esencial para la toma de decisiones en la práctica clínica. La MBE pone de relieve las dificultades y el riesgo de obtener conclusiones “válidas” de las observaciones no sistemáticas, de la opinión de los expertos e incluso de la lectura parcial de los artículos médicos.

**Meta-análisis:** Es la RS cuantitativa a la cual se le aplican un conjunto de técnicas estadísticas mediante las cuales se combinan los resultados de estos estudios para obtener parámetros de medida globales. Tiene como características que permite agrupar y analizar datos procedentes de ensayos clínicos diferentes, permite generar resultados

## Manual de Procedimientos

cuantificables sobre el efecto del tratamiento de una manera más precisa y además, permite probar la coherencia de sus resultados. Es un estudio observacional y no puede tener mayor fortaleza metodológica que los estudios primarios.

Entre sus objetivos está el incrementar el poder de un test estadístico, mejorar la estimación de los efectos observados, resolver resultados conflictivos procedentes de diversos estudios y generar nuevas hipótesis o responder nuevas cuestiones y exploración de subgrupos.

Puede explicar la heterogeneidad de los resultados de diferentes ensayos sobre una misma pregunta de investigación.

**Niveles de evidencia y escala de recomendación de los diferentes estudios científicos publicados:** Existen diferentes escalas para permitir la evaluación de la confiabilidad y validez de las evidencias científicas de estudios publicados, estas escalas están clasificadas a través de niveles de evidencia y cada nivel de evidencia tiene una escala alfabética de recomendación de esa evidencia, la cual se expresa a continuación.

El grado de recomendación de las evidencias tiene el siguiente significado, según Centre for Evidence-Based Medicine, UD Psychiatry, Warneford Hospital, Oxford:

Grado de recomendación A, extremadamente recomendable.

Grado de recomendación B, recomendación favorable.

Grado de recomendación C, recomendación favorable, pero no concluyente.

Grado de recomendación D, no se recomienda ni se desaprueba

Los niveles de evidencia científica son, nivel 1, 2, 3, 4 y 5.

Esta propuesta es el resumen sintetizados de muchas escalas que son aplicables a la guía establecida para la revisión de los artículos que componen la carpeta para la inclusión/exclusión de medicamentos al cuadro.

Nivel de evidencia 1 Recomendación grado A

- Meta-análisis, revisiones sistemáticas y ECs aleatorizados con bajos riesgos de sesgos.

Nivel de evidencia 2 Recomendación grado B

- ECs aleatorizados con alto riesgos de sesgos, revisiones sistemáticas de estudios de cohorte o de casos controles

Nivel de evidencia 3 Recomendación grado C

- Estudios concurrentes de cohorte.

Nivel de evidencia 4 Recomendación grado C

- Estudios de cohortes históricos.
- Estudios de casos y controles.

Nivel de evidencia 5 Recomendación grado D

- Series de casos o reportes de casos, opiniones de expertos.

**Odds ratio (OR):** es un cociente o relación de dos odds y usa una escala numérica, entre 0 e infinito y se llama también, razón de productos cruzados, razón de disparidad, razón de predominio, proporción de desigualdades, razón de oposiciones, oposición de probabilidades contrarias, cociente de probabilidades relativas, oportunidad relativa).

Cuando el valor de OR este más cercano a 1, expresa que la asociación entre el factor de riesgo y la enfermedad no existe o es muy débil y mientras mas se aleja de 1 expresa que la asociación es mucho mas fuerte.

**p: Probabilidad** de que el resultado obtenido en la investigación sea cierto, o sea no se deba fundamentalmente al azar, sino a la acción del medicamento o de un factor de riesgo, según el tipo de investigación que ese esté realizando.

El test de significación estadística nos proporciona una "p" que nos permiten conocer la probabilidad de rechazar o aceptar la  $H_0$ , pero es evidente que la relevancia clínica es un elemento clave en la toma de decisiones. Por otro lado aún siendo estadísticamente significativo y clínicamente relevante no se debe olvidar que antes de poner en marcha una práctica clínica es necesario, a su vez, valorar la validez externa o generalización de los resultados al universo de pacientes que se pretende aplicar dicha práctica clínica.

**Pilares del ensayo clínico:** Se consideran pilares de ensayo clínico, según el autor, objetividad en la observación, la comparación concurrente, la asignación aleatoria y el enmascaramiento o cegamiento.

**Placebo:** Preparado sin sustancias farmacológicamente activas (práctica médica), pero de idénticas características que el preparado de experimentación (ensayo clínico).

**Precisión:** Es la carencia de error aleatorio y se corresponde con la reducción del error debido al azar. Para reducir este error se incrementa el tamaño de la muestra y con ello aumenta la precisión. Los intervalos de confianza y el error estándar se reducen al aumentar el tamaño muestral. Es por tanto necesario desde un principio preocuparse por el tamaño muestral del estudio que se a realizar definiendo la precisión y la seguridad del mismo. La precisión también se puede mejorar modificando el diseño del estudio para aumentar la eficiencia de la información que se obtiene de los sujetos del estudio.

**Régimen del Derecho a la Salud:** Se han identificado varias herramientas que son la base de la integración y articulación de la red pública integral de salud, y una de ellas es la correspondiente al Régimen del Derecho a la Salud que comprende el conjunto de prestaciones para el Sistema Nacional de Salud de acuerdo a las principales bases conceptuales acorde al modelo de atención y gestión de la salud, la metodología utilizada para su implementación y la elaboración de la lista de condiciones y prestaciones de promoción, prevención, atención y recuperación de la salud. Es un instrumento de planificación que orientará de manera eficiente el presupuesto de salud.

**Regresión a la media:** Fenómeno que se caracteriza porque los pacientes seleccionados por presentar un valor extremo de una distribución, tenderán, por término medio, a presentar valores menos extremos en mediciones subsiguientes.

**Relevancia:** Grado en que la magnitud del efecto tiene importancia clínica.

**Riesgo relativo, RR:** Es una razón de incidencias que expresa cuanto mayor riesgo hacia el daño tiene el grupo donde está presente el factor, en comparación con el grupo que no lo tiene.

Interpretación del RR:

RR =1 (no existe evidencia de asociación entre el factor riesgo y el daño),

RR >1 (el factor de riesgo aumenta el riesgo de aparición del daño),

RR <1 (disminuye el riesgo de aparición del daño, se trata de un factor de protección)

El RR puede determinarse fácilmente en los estudios de cohortes, donde se conocen las poblaciones expuestas y no expuestas y se pueden calcular las tasas para cada grupo.

Cuando no se puede calcular el riesgo relativo (como en los estudios de casos y controles) se estima a través del OR.

**Retiradas -withdrawals-:** Son las pérdidas que ocurren en un estudio clínico pero que generalmente sí se conocen, porque se retiran del estudio.

**Revisión científica:** Documento que resume o sintetiza un conjunto de las publicaciones relacionadas con un tema concreto. Se clasifican en revisión narrativa o clásica y revisión sistemática (RS).

**Revisión narrativa o clásica:** este tipo de revisión se caracteriza por ser narrativa, de allí su nombre y con frecuencia asistemática. Basada en la opinión de expertos en una determinada área científica.

Consiste en la selección de un número determinado de artículos, sin un criterio explícito y con una valoración, a lo sumo subjetiva de las características metodológicas o la calidad científica, atribuible a cada uno de los trabajos incluidos.

Se resume los hallazgos en función de la opinión /intereses del autor, por ello depende de la habilidad del revisor. En ocasiones puede ser suficiente pero puede no garantizar la exhaustividad.

**Revisión sistemática (RS):** Esta revisión está basada en el método científico: hipótesis, objetivo, métodos, análisis de los resultados y conclusiones, es reproducible y expresa la síntesis de las evidencias existentes para responder a una pregunta delimitada, utiliza métodos específicos y sistemáticos para identificar, seleccionar y evaluar críticamente la investigación original, así como para extraer y analizar los datos de los estudios que se incluyen en la revisión.

Se clasifica en dos, cualitativa (integrative reviews) o cuantitativa (meta-análisis).

**Series de casos:** Estos estudios describen la experiencia de un paciente o un grupo de pacientes con un diagnóstico similar. En estos estudios frecuentemente se describe una característica de una enfermedad o de un paciente, que sirven para generar nuevas hipótesis. Muchas veces documentan la presencia de nuevas enfermedades o efectos adversos y en este sentido sirven para mantener una vigilancia epidemiológica.

Estos estudios aunque son muy útiles para formular hipótesis, no sirven para evaluar o testar la presencia de una asociación estadística. La presencia de una asociación puede ser un hecho fortuito. La gran limitación de este tipo de estudios es en definitiva la ausencia de un grupo control.

**Sesgos:** Son los errores sistemáticos en un estudio epidemiológico que producen una estimación incorrecta de asociación entre la exposición y la enfermedad o entre la enfermedad y la intervención.

**Sesgos de selección:** Este sesgo hace referencia a cualquier error que se deriva del proceso de identificación de la población a estudiar. La distorsión resulta de la forma en que los sujetos han sido seleccionados. Estos sesgos se pueden cometer:

- ✓ Al seleccionar el grupo control.
- ✓ Al seleccionar el espacio muestral donde se realizará el estudio.
- ✓ Por pérdidas en el seguimiento.
- ✓ Por la presencia de una supervivencia selectiva.

## Manual de Procedimientos

Los sesgos de selección son un problema fundamental en los estudios de casos y controles donde la exposición y el resultado final ya han ocurrido en el momento que los individuos son seleccionados para el estudio.

Los sesgos de selección son menos probables pero pueden producirse, en los estudios de cohortes o ECC, porque la exposición se determina antes de la presencia de enfermedad de interés o el efecto de la intervención se producirá después de la selección.

En todos los casos, cuando el sesgo de selección ocurre, el resultado produce una relación diferente entre exposición y enfermedad o entre intervención y enfermedad en los individuos que entraron en el estudio con respecto a los que pudiendo haber sido elegidos para participar, y no lo fueron.

**Sesgos de observación e información:** Este sesgo incluye cualquier error sistemático en la medida de información sobre la exposición a estudiar o los resultados.

Los sesgos de observación o información se derivan de las diferencias sistemáticas en las que los datos sobre exposición o resultado final, se obtienen de los diferentes grupos. El rehusar o no responder en un estudio puede introducir sesgos si la tasa de respuesta está relacionada con el status de exposición.

El sesgo de información es por tanto una distorsión en la estimación del efecto por errores de medición en la exposición o enfermedad o en la clasificación errónea de los sujetos.

La prevención y control de sesgos potenciales debe prevenirse durante el diseño del estudio ya que en el análisis o la interpretación, no va a ser posible solucionar los sesgos de selección e información.

**Sesgos de publicación:** Son sesgos que pueden presentarse en la RS. Vienen derivados del hecho de que muchos trabajos científicos, en su mayoría con resultados “negativos” (aquellos que no hallan diferencias significativas o con resultados en contra de la hipótesis de estudio o de lo habitualmente establecido) nunca llegan a publicarse, tardan más en hacerlo o son menos citados en otras publicaciones.

Todo ello condiciona los resultados de una búsqueda bibliográfica y puede dar lugar a resultados sesgados en un meta-análisis.

Otros hechos que contribuyen a este tipo de sesgos son la publicación duplicada de estudios o el ignorar los trabajos publicados en un idioma distinto al inglés.

Este tipo de sesgos es una de las principales críticas del meta-análisis.

Es importante definir con claridad los criterios de inclusión y exclusión de los estudios en la revisión, y que estos sean lo más objetivos posible.

El propio autor del meta-análisis puede sesgar los resultados, ya que su criterio para incluir o excluir un estudio del análisis puede venir influenciado por los resultados del mismo.

Las conclusiones del meta-análisis dependerán en gran medida de la calidad de los estudios originales. Por tanto al combinar resultados de investigaciones sesgadas o metodológicamente deficientes también se incurrirá en un sesgo a la hora de obtener un estimador global del efecto.

**Significación estadística:** El término "estadísticamente significativo" invade la literatura médica y se percibe como una etiqueta que indicase "garantía de calidad". El considerar el término significativo implica utilizar términos comparativos de dos hipótesis. Los test de hipótesis son test de significación estadística que cuantifican hasta qué punto la variabilidad de la muestra puede ser responsable de los resultados de un estudio en particular. La  $H_0$  (hipótesis nula) representa la afirmación de que no hay asociación o diferencia entre las dos variables estudiadas y la  $H_a$  (hipótesis alternativa) afirma que hay algún grado de relación o asociación o diferencia entre las dos variables.

El nivel de significación puede ser afirmado con una seguridad que nosotros previamente decidimos.  $p < 0,05$  y  $p < 0,01$ . Una seguridad del 95% lleva implícito una  $p < 0.05$  y una seguridad del 99% lleva implícita una  $p < 0.01$ .

El proceso de aceptación o rechazo de la hipótesis lleva implícito un riesgo que se cuantifica con el valor de la "p", que es la probabilidad de aceptar la hipótesis alternativa como cierta, cuando la cierta podría ser la hipótesis nula.

Mientras más pequeño sea el valor de la p, más fuerza tiene la afirmación de que la diferencia encontrada se debe al tratamiento y no al azar

Cuando se rechaza la  $H_0$  (hipótesis nula) y se acepta la  $H_a$  (hipótesis alternativa) como probablemente cierta, afirmando que hay una asociación, o que hay diferencia, se dice en otras palabras que es muy poco probable que el azar fuese responsable de dicha asociación.

Del mismo modo si la  $p > 0.05$ , significa que el azar no puede ser excluido como explicación de dicho hallazgo y no se rechaza la  $H_0$  (hipótesis nula) que afirma que ambas variables no están asociadas o correlacionadas.

**Sujetos vulnerables:** Sujetos cuya predisposición para ser voluntarios en un ensayo clínico pueden ser indispensablemente influenciada por la expectación, justificada o no, de los beneficios asociados con la participación o de una respuesta vengativa por parte de miembros superiores en caso de rechazo a la participación.

**Validez:** Es la carencia del error sistemático. Esta validez tiene dos componentes, validez interna y externa.

**Validez interna:** Grado en que las conclusiones del estudio se corresponden con la realidad del estudio. La validez interna expresa si los resultados de un estudio responden a la pregunta planteada, sin sesgos en el diseño, desarrollo y análisis. La validez interna es por tanto un prerrequisito para que pueda darse la externa. La validez interna que es la que implica validez de inferencia para los propios sujetos de estudio se ve amenazada por varios tipos de errores sistemáticos o sesgos.

**Validez externa:** Grado en que las conclusiones del estudio son aplicables al universo exterior del estudio. La validez externa expresa la aplicabilidad de las conclusiones del estudio a la población general, objeto del problema de salud de interés.

**Variables de evaluación:** Son aquellas variables que deben medir adecuadamente el efecto de la intervención. Las variables de evaluación pueden clasificarse en variable principal de respuesta, también llamada end point, variables secundaria que pueden ser, otras variables de eficacia y variables de seguridad y además, están las variables de control, que son aquellas variables que pueden influir en el resultado final del estudio,

como por ejemplo la obesidad en el la glicemia o la tensión arterial, este tipo de variables puede denominarse variable de confusión.

**Variables o factores de confusión:** la variable o factor de confusión es aquella variable que ejerce una influencia sobre el resultado final de la variable principal de respuesta o de otra variable.

Si pueden ser controladas en el análisis o si pueden ser detectados durante la revisión crítica de un artículo, todo dependerá de la experiencia sobre el tema que tenga el revisor.

Dichos factores de confusión van a producir una distorsión en la estimación del efecto o del resultado, en el sentido de que el efecto observado en la población en estudio es una mezcla de los efectos debido a la influencia negativa o positiva de esa variable de confusión en el resultado del estudio.