

## Caracterización de las fallas de calidad asociadas a mezclas, reportadas a la Autoridad Reguladora de Medicamentos. Cuba, 2010-2015

Alfonso Zamora, Beatriz<sup>1</sup>  
Jiménez López, Giset<sup>2</sup>  
Hevia Pumariega, Reynaldo<sup>3</sup>  
Varona Ramírez, Dailen<sup>4</sup>

<sup>1</sup> CECMED/Inspección y Vigilancia, La Habana, Cuba, beatriza@cecmecmed.cu

<sup>2</sup> CECMED/Inspección y Vigilancia, La Habana, Cuba, giset@cecmecmed.cu

<sup>3</sup> CECMED/Inspección y Vigilancia, La Habana, Cuba, reyhevia@cecmecmed.cu

<sup>4</sup> CECMED/Inspección y Vigilancia, La Habana, Cuba, dailen@cecmecmed.cu

### *Resumen:*

**Introducción:** los defectos de calidad de los medicamentos tradicionalmente asociados a cambios físico-químicos, pueden también relacionarse con la ocurrencia de mezclas de productos, envases, etiquetas o errores de impresión y rotulado, que podrían provocar riesgos considerables a la salud.

**Objetivo:** caracterizar las fallas de calidad asociadas a mezclas en el periodo comprendido entre el 2010-2015. **Métodos:** se realizó un estudio descriptivo, observacional, longitudinal que abarcó las quejas de calidad relacionadas con la ocurrencia de mezclas reportadas a la Autoridad Reguladora Nacional en el período estudiado. Se caracterizaron según las variables, tipo de defectos, origen y clases de riesgo asociado.

**Resultados:** se identificaron un total de 64 reportes de mezclas en el período, la mayoría relacionados con mezclas de material de envase (40,6 %) y errores de rotulado e impresión (28,2 %). Las principales fuentes de notificación de las quejas fueron las droguerías (64,1%) y las farmacias comunitarias (23,4%) durante el despacho o recepción de medicamentos. Las formas farmacéuticas involucradas en los reportes, incluyeron mayoritariamente tabletas y cápsulas (51,5 %) e inyectables (20,3 %). De acuerdo al riesgo asociado a los defectos notificados, el 48,4 % son Clase II. **Conclusiones:** Las mezclas notificadas podrían causar enfermedad o riesgo para la salud y afectar la eficacia y seguridad de los medicamentos involucrados. El fortalecimiento de la supervisión, control, la capacitación del personal y la disciplina operacional durante la fabricación y distribución de productos farmacéuticos, minimizaría el gasto de los recursos disponibles.

**Palabras clave:** fallas de calidad de medicamentos, mezclas.

## I. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son una herramienta fundamental en la terapéutica moderna, que al utilizarse después de la aplicación de un método diagnóstico adecuado permiten la prevención, curación, atenuación y tratamiento de las enfermedades y sus síntomas. Sin embargo, no utilizarlos apropiadamente los convierte en una amenaza para la salud individual y colectiva, derivado de la disminución o carencia de su efecto, su toxicidad u otros efectos no previstos, más allá de una relación riesgo/beneficio.<sup>1</sup>

El aseguramiento de la calidad de los medicamentos es un concepto integral, que comprende desde investigación y desarrollo, hasta la producción, control de calidad, almacenamiento, distribución, farmacovigilancia e información al profesional que prescribe y al paciente. Cada uno de estos elementos es imprescindible para garantizar el acceso a medicamentos de calidad certificada.<sup>2</sup>

Durante las últimas décadas la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha insistido no solo en la necesidad de una política definida en materia de abastecimiento, disponibilidad y accesibilidad de los medicamentos, sino también en un control de los estándares de calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos que circulan en el mercado, una vez que estos hayan obtenido su correspondiente autorización para ser comercializados.<sup>3</sup>

La Vigilancia Postcomercialización es una de las funciones reguladoras de las autoridades y resulta relevante para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos. Es considerada una herramienta imprescindible para asegurar que los productos farmacéuticos mantengan sus atributos y propiedades, determinando su circulación con calidad en el mercado, a partir de la observancia de dichos productos en condiciones reales, ya sea a través de informaciones recibida o de la realización de muestreos rutinarios para comprobar el cumplimiento de las especificaciones de calidad establecidas.<sup>4</sup>

Los defectos de calidad de los productos farmacéuticos pueden ir desde alteraciones organolépticas (olor, sabor, color), cambios en la solubilidad o viscosidad, alteraciones físicas (reblandecimiento, compactación) hasta formación de precipitados. También puede haber problemas en el envase primario (alteración de unidades/peso/volumen, defecto de hermeticidad o cierre y presencia de partículas) y/o secundario (mezcla de productos, prospecto incorrecto o ausente, envase primario ausente o incompleto) y problemas en la etiqueta o rótulo y en la facturación.<sup>5</sup> La clasificación de estos defectos de calidad (clase I, II y III) se hace en función del posible riesgo para la salud y de acuerdo con los consensos internacionales establecidos entre las autoridades sanitarias.<sup>6</sup>

En el Reglamento de vigilancia post-comercialización de la Autoridad Reguladora Nacional (ARN) se establecen tres tipos de defectos o fallas de calidad (Clase I, II y III) y todos implican la retirada de lotes o unidades del producto.<sup>6</sup> Los defectos de calidad clase I son potencialmente amenazantes para la vida o pueden causar riesgo severo para la salud, los defectos de calidad clase II son aquellos que pueden causar enfermedad o riesgo para la salud pero no se consideran clase I y los defectos de calidad clase III son aquellos que no representan un riesgo significativo para la salud.

Estudios internacionales realizados han reportado desviaciones de la calidad en los medicamentos y aunque clasificaciones estrictas para estas desviaciones no siempre son definidas, el monitoreo de la calidad de estos productos usados en pacientes, es extremadamente importante debido al riesgo que pueden suponer.<sup>7</sup> En Cuba la información disponible sobre los defectos de calidad de los medicamentos durante la postcomercialización es escasa y en relación a los estudios de las fallas asociadas a la ocurrencia de mezclas, no se encontraron antecedentes.

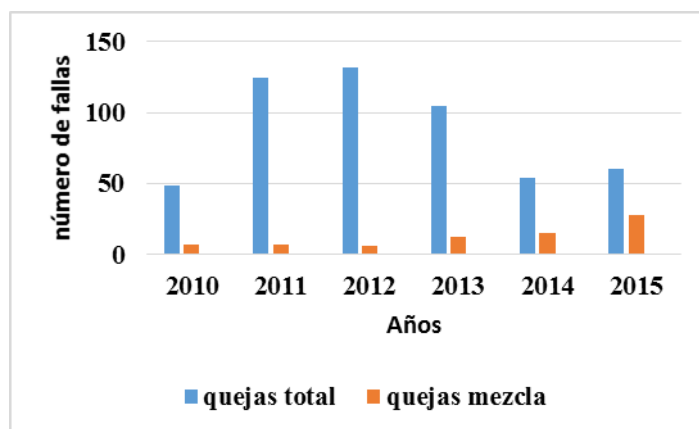
**Objetivo de la investigación:** Caracterizar las fallas de calidad asociadas a mezclas, reportadas a la Autoridad Reguladora de Medicamentos en el periodo comprendido entre el 2010-2015.

## II.MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, longitudinal que abarcó los defectos de calidad asociados a la ocurrencia de mezclas que fueron notificadas a la ARN durante el período comprendido del 2010 al 2015. Se trabajó con el universo compuesto por las 64 notificaciones de mezclas reportadas en el período seleccionado. Los defectos de calidad se describieron de acuerdo al tipo de mezcla ocurrida, al origen de la notificación y a las formas farmacéuticas involucradas. Además se clasificaron de acuerdo al tipo de riesgo a la salud que representaban.

## III.RESULTADOS

El gráfico 1 muestra la comparación del total de quejas reportadas con las quejas asociadas a mezclas durante el período 2010-2015.



**Gráfico 1. Comparación del total de quejas reportadas con las quejas asociadas a mezclas. Cuba, 2010-2015.**

**Fuente:** Tabla 4

El total de defectos reportados exhibió un máximo de notificaciones durante los años 2012 y 2013, decreciendo posteriormente, en contraste con las mezclas ocurridas en el período que evidenciaron un incremento. El decrecimiento considerable del volumen total de fallas reportadas obedece al fortalecimiento en el tiempo de la estructura del sistema de vigilancia, a través de la representatividad de sus componentes, mediante la participación de los diferentes subsistemas y actores que con distintas funciones han intervenido en la cadena de fabricación/importación distribución y uso de los medicamentos. Otro aspecto relevante ha sido la extensión del sistema, al abarcar todos los puntos de distribución-venta del país y su disposición por niveles que permite un flujo lógico, la depuración de la información y la generación de señales, por lo que las bases metodológicas y estructuras de la vigilancia se han hecho más funcionales y han evolucionado a través del tiempo, consolidándose como sistema a través de un proceso de integración y mejora.<sup>8</sup>

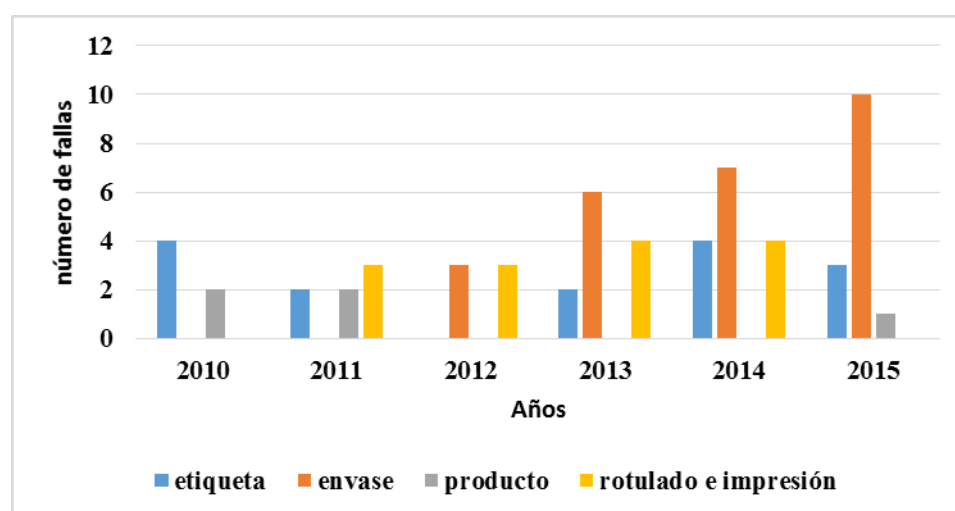
La distribución de los defectos de calidad asociados a la ocurrencia de mezcla en el período estudiado se muestra en la tabla 1. Se observa que las mezclas de material de envase ocuparon el mayor número de reportes con un 40,6 %, seguido de los errores de rotulado e impresión.

**Tabla 1. Notificaciones asociadas a mezclas, recibidas por la Autoridad Reguladora. 2010-2015.**

Tipo de mezcla	Número	Porcentaje
Material de envase	26	40,6
Errores de rotulado e impresión	18	28,2
Etiquetas	15	23,4
Producto	5	7,8
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>100,0</b>

**Fuente:** Base de datos de Vigilancia Postcomercialización

El gráfico 2 se muestra el comportamiento de las fallas por mezclas reportadas a la ARN del 2010-2015. Se observa que la mayor incidencia en los años 2012 al 2015 se asoció a las mezclas de material de envase, que además de mostrar el mayor incremento en el tiempo con un máximo de notificaciones en 2015, exhibió también el mayor número de notificaciones del total de las mezclas reportadas

**Gráfico 2. Comportamiento de las fallas por mezclas reportadas a la Autoridad Reguladora. 2010-2015.**

**Fuente:** Tabla 5

El predominio de la ocurrencia de fallas asociadas a mezclas de material de envase (40,6 %) y a errores de rotulado e impresión (28,2 %), estuvo vinculado en mayor medida a la necesidad de fortalecimiento de la supervisión, control y la disciplina durante las operaciones de fabricación y distribución de medicamentos, así como la capacitación del personal involucrado, que a causas relacionadas con fallas en el equipamiento o a factores asociados a financiamiento e inversión en la industria. Los reportes de fallas han involucrado a medicamentos de fabricación nacional e importados.

El comportamiento anual muestra que no siempre se reportaron todos los tipos de mezclas, y aunque las relativas a productos, que involucrarían un riesgo considerable, fueron las más escasas (7,8%), se mantuvieron en el tiempo los errores de rotulado e impresión y las mezclas de etiquetas, en las que también se observó un incremento. La recurrencia de estas fallas evidencia que no ha sido totalmente eficaz la implementación o seguimiento de las acciones correctivas y preventivas propuestas.

En cuanto a las formas farmacéuticas involucradas en los reportes, incluyeron mayoritariamente tabletas y cápsulas (51,5 %), seguido de los inyectables con un 20,3 %. Dentro de las otras formas farmacéuticas que también presentaron mezclas en el período se encontraron los polvos, colirios, suspensiones e infusiones intravenosas. (Tabla 2).

**Tabla 2. Fallas de calidad asociadas a mezclas según formas farmacéuticas.2010-2015.**

Forma farmacéutica	Número	Porcentaje
Tabletas y cápsulas	33	51,5
Inyectables	13	20,3
Ungüentos y cremas	9	14,1
Otros	9	14,1
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>100,0</b>

**Fuente:** Base de datos de Vigilancia Postcomercialización

Esta tendencia se justifica debido a que las mayores carteras de productos corresponden a estas especialidades farmacéuticas, que son mayoritarias en el Cuadro Básico de Medicamentos.

La distribución de las quejas según el origen de la notificación, mostrada en la tabla 3, refleja que la mayoría de los defectos fueron reportados por las droguerías (64,1%), seguido de las farmacias comunitarias con un 23,4 %.

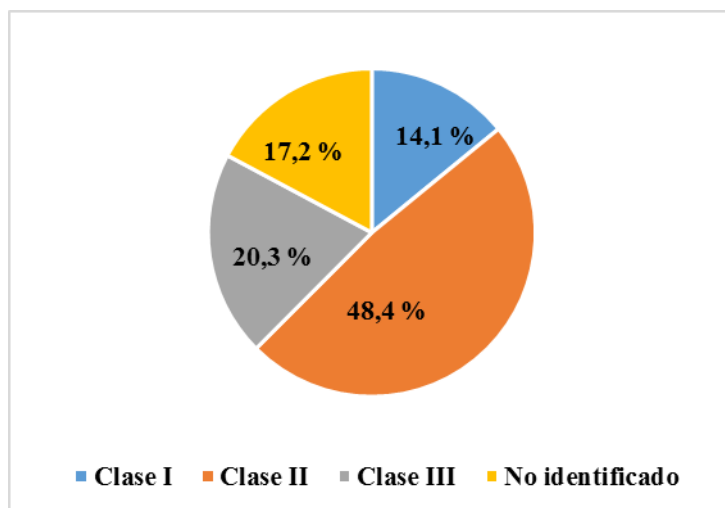
**Tabla 3. Distribución de las fallas de calidad asociadas a mezclas según origen de la notificación.2010-2015.**

Origen	Número	Porcentaje
Droguería	41	64,1
Farmacia comunitaria	15	23,4
Hospitales	6	9,4
Paciente	2	3,1
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>100,0</b>

**Fuente:** Base de datos de Vigilancia Postcomercialización

En las droguerías el defecto de calidad se detectó durante el despacho o la recepción de los medicamentos, específicamente desde los almacenes, lo que muestra que el mayor filtro para la identificación de los defectos de calidad debe funcionar al inicio de la cadena de distribución, muy precedente a la llegada del medicamento al paciente, para garantizar la minimización de los riesgos asociados a la dispensación de productos farmacéuticos con defectos de calidad.

La clasificación según el tipo de riesgo de los defectos de calidad reportados en el período investigado se muestra en el gráfico 3, se observa que del total de fallas reportadas predominaron las de clase II, con un 48,4%, seguido del Clase III, que no representa riesgo para la salud, con un 17,2%.



**Gráfico 3. Clasificación según riesgo, de las fallas por mezclas reportadas a la Autoridad Reguladora. 2010-2015.**

**Fuente: Tabla 6**

Independientemente del riesgo asociado, exceptuando aquellos casos minoritarios en que las unidades afectadas por las mezclas fueron entregadas al fabricante para la corrección sin implicación de un reproceso de los productos, en la mayoría de los casos se orientó como medida sanitaria de seguridad, la retirada y destrucción de los volúmenes de productos involucrados. Las fallas de calidad asociadas a mezclas, pueden afectar la seguridad y eficacia de los medicamentos, prolongar una enfermedad o inducir un nuevo problema de salud, además de consumir los recursos disponibles, debiendo fortalecerse la supervisión, control y la disciplina durante las operaciones de fabricación y distribución de medicamentos, así como la capacitación del personal involucrado.

Excepcionalmente se notificaron precedente de pacientes, mezclas de productos (3.1%), las cuales fueron clasificadas como Clase I y estuvieron asociadas además, a reportes a reacciones adversas a medicamentos (RAM), lo que evidencia el riesgo que representa la ocurrencia de este tipo de defecto de calidad en los productos farmacéuticos.

Para el sistema cubano de vigilancia, la caracterización de los defectos de calidad que son notificados e investigados por la ARN reviste gran importancia, pues dota a los componentes del sistema, de estudios retrospectivos que permiten enriquecer la planificación estratégica y la toma de decisiones y en el caso específico de la autoridad, encargada de dictar las medidas sanitarias y de seguridad, posibilita la disponibilidad de información actualizada para el desempeño integral del accionar regulador y la consecuente sinergia de las funciones que del mismo se deriva.

## II. CONCLUSIONES

1. La caracterización de las fallas de calidad asociadas a mezcla reportadas en Cuba durante el período del 2010 al 2015, evidencia que aunque han disminuido considerablemente la totalidad de defectos de calidad notificados a la ARN debido al fortalecimiento del sistema de vigilancia nacional, persisten riesgos asociados a las mezclas, predominantemente las de material de envase.

2. Los diferentes tipos de mezclas reportados podrían mayoritariamente causar enfermedad o riesgo para la salud (Clase II), pudiendo afectar la seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos involucrados.
3. El fortalecimiento de la supervisión, control y la disciplina durante las operaciones de fabricación y distribución de medicamentos, así como la capacitación del personal involucrado, pueden minimizar el gasto de recursos disponibles, vinculados a la ocurrencia de las fallas por mezclas.

## REFERENCIAS

---

<sup>1</sup> Ministerio de Salud de Chile. Uso racional de medicamentos: una tarea de todos.2010.[Acceso 15 mayo de 2017] Disponible en: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/8da19e5eac7b8164e04001011e012993.pdf>

<sup>2</sup> Cousiño Lagarrigue JM .Calidad de los medicamentos e importancia para su prescripción. Medwave. Revista Biomédica revisada por pares. 2008 [Acceso 15 de mayo de 2017] Disponible en: <http://www.mednet.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/APS/1994>.

3 Jiménez G; Ramón L; Gil S, Delgado B; Ávila J. Cruce de datos de calidad y seguridad de medicamentos nacionales a partir de bases de datos automatizadas. Primer semestre 2006. Revista Cubana de Farmacia v.41 n.3 Ciudad de la Habana sep.-dic. 2007. versión On-line ISSN 1561-2988 [ Acceso 1 de octubre de 2015] Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v41n3/far05307.pdf>

4 Hevia R, Hernández A, Pereda D, Barbán D, Ortega G, Yáñez R, Fontes A. Principales resultados del Sistema de Vigilancia Postcomercialización en Cuba. Período 2009-2010. Anuario científico CECMED 2012 [Acceso 23 de septiembre de 2015] Disponible en: <http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/anuario/Anuario%202012.pdf>

5 Jiménez G; Ramón L; Gil S, Delgado B; Ávila J. Cruce de datos de calidad y seguridad de medicamentos nacionales a partir de bases de datos automatizadas. Primer semestre 2006. Revista Cubana de Farmacia v.41 n.3 Ciudad de la Habana sep.-dic. 2007. versión On-line ISSN 1561-2988 [ Acceso 1 de octubre de 2015] Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v41n3/far05307.pdf>

<sup>6</sup> BRPS. Reglamento para la Vigilancia de medicamentos de uso humano durante la comercialización. Buró Regulatorio para la Protección de la Salud. 2007 [ Acceso 17 de octubre de 2015] Disponible en: [http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/res\\_brps-04-2007\\_vigilancia\\_0.pdf](http://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/res_brps-04-2007_vigilancia_0.pdf)

<sup>7</sup> Berlofa M et al. Adverse Drug Reactions and quality deviations monitored by spontaneous reports. Saudi Pharmaceutical Journal (2015) 23. 130-137 [ Acceso 17 de octubre de 2017] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4421093/>

<sup>8</sup> Sánchez C, Hevia R, Hernández A, Pérez R. Vigilancia de Medicamentos en Cuba. Desarrollo actual y nuevos retos.2015 Red Parf. [Acceso 17 de octubre de 2017] Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=13898&Itemid=270&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=13898&Itemid=270&lang=en)