

RESULTADOS CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN EL DEPARTAMENTO DE ANTIOQUIA 2020

SECRETARIA SECCIONAL DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL DE ANTIOQUIA

Natalia Montoya Palacio
Subsecretaria de Salud Pública

Diana Carolina Salazar Giraldo
Directora Técnica de Salud Ambiental y Factores de Riesgo

GRUPO DE FARMACOVIGILANCIA

Elaborado por:
Alexander Aristizábal Solís
Profesional Universitario

Revisado por:
David Arboleda Carvajal
Profesional Especializado Área Salud



SC4887-1

RESULTADOS CONTROL DE CALIDAD – PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA SECRETARÍA SECCIONAL DE SALUD Y PROTECCION SOCIAL DE ANTIOQUIA

1. OBJETIVO

Verificar la calidad de los productos farmacéuticos en la etapa de comercialización por medio de análisis físicos, químicos, microbiológicos y de esterilidad a muestras definidas, como parte del proceso de vigilancia y control en el departamento de Antioquia.

2. ALCANCE

El proceso inicia en la selección de los productos a analizar y finaliza con la recepción del certificado de análisis y la publicación del informe final de los resultados del programa, así como la remisión de resultados a otros entes competentes.

3. INTRODUCCIÓN

La comunidad antioqueña tiene el derecho a que se le garanticen productos farmacéuticos eficaces, seguros y de óptima calidad. Un aporte importante lo hacen las acciones de vigilancia y control en los sujetos de inspección, vigilancia y control sanitario, que comercializan los productos farmacéuticos y los prestadores de servicios de salud que usan medicamentos en el proceso de atención en salud.

Las alertas sanitarias emitidas por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) y asociadas a productos farmacéuticos inseguros para el consumo humano en los mercados nacionales, ha agregado una nueva dimensión a los organismos estatales, en especial los encargados de ejercer vigilancia y control en los territorios, la cual debe ser basada en riesgo según lo descrito por el modelo definido por la Resolución 1229 de 2013 para los productos de uso y consumo humano. Esta circunstancia precisa intensificar las acciones en materia de vigilancia y establecer mecanismos que permitan la articulación y coordinación entre los diferentes controladores y el intercambio de información, que posibilite la toma de decisiones y la generación de acciones.

A pesar de las acciones que los entes sanitarios como el Invima desarrollan, continúan apareciendo en el mercado productos que no se ajustan a los exigentes requerimientos de calidad que deben permanecer durante la cadena productiva, el transporte, la



SC4887-1

distribución, el almacenamiento, la comercialización, el uso y el consumo, por lo que el objetivo es evitar que los productos que no cumplen los parámetros o estándares establecidos por los fabricantes y organismos de salud lleguen a ser utilizados por los consumidores, garantizando que solo puedan ser adquiridos productos de calidad por parte de la población antioqueña.

El control de la calidad a los productos farmacéuticos y demás insumos para la salud es fundamental como apoyo a las acciones de vigilancia y control, que buscan proteger la salud de los usuarios, que somos todos. Por medio de la evaluación cualitativa y cuantitativa, las pruebas organolépticas, ensayos fisicoquímicos, control microbiológico y de esterilidad a los productos farmacéuticos, se identifican aquellos que no las cumplen o que se encuentran por fuera de indicaciones al tomar como punto de referencia el cumplimiento de las especificaciones dadas en las farmacopeas oficiales y Normas Técnicas de Análisis acogidas en Colombia mediante la Resolución Invima 2004008172 del 12 de mayo de 2004.

Además, el presente programa da respuesta al propósito de la Política Farmacéutica Nacional CONPES social 155 de 2012, la cual plantea diez estrategias que buscan mejorar el acceso, la oportunidad de dispensación, la calidad de medicamentos y el uso adecuado en función de las necesidades de la población independientemente de su capacidad de pago, en el marco del Sistema General de Seguridad Social en Salud (Ley 9 de 1979 y Ley 715 de 2001).

4. METODOLOGÍA

Se contó con un programa de muestreo, el cual incorpora el concepto de riesgo en la inspección, vigilancia y control y consistió en los siguientes pasos generales:

4.1 Selección de productos a analizar

Se realizó una revisión de los productos farmacéuticos de interés para el programa de calidad del departamento en los siguientes procesos internos:

- Alertas sanitarias emitidas por Invima.
- Medicamentos de preparación en centrales de mezclas y farmacia droguerías.
- Medidas sanitarias aplicadas a los productos farmacéuticos.



SC4887-1

4.2 Definición de los análisis a realizar

Resultado de la priorización de productos y del estudio de mercado de pruebas realizadas por los laboratorios que cumplieran con estándares de calidad según la Resolución 1619 de 2015 y con certificado de Buenas Prácticas de Laboratorio vigente otorgado por el Invima, se seleccionaron los siguientes ensayos y análisis por producto y cantidades:

PRODUCTO	ENSAYO REALIZADO	CANTIDAD DE MUESTRAS
Fitoterapéuticos	Rotulación	45
	Metales pesados (2 metales pesados por muestra) Recuento total de mesófilos, hongos y levaduras Microorganismos patógenos <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>clostridium</i>	
Cosméticos	Rotulación	35
	Metales pesados (2 metales pesados por muestra) Recuento total de mesófilos, hongos y levaduras Microorganismos patógenos <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>clostridium</i>	
Preparados magistrales no estériles	Recuento total de mesófilos, hongos y levaduras	30
	Microorganismos patógenos <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>clostridium</i>	
Nutriciones parenterales, medicamentos estériles y dispositivos médicos estériles	Esterilidad	40
Esencias florales	Recuento total de mesófilos, hongos y levaduras	20
	Microorganismos patógenos <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>clostridium</i>	
Total muestras analizadas		170

4.3 Recolección y entrega de las muestras

Según el listado de productos, se seleccionaron los establecimientos o sujetos de inspección, vigilancia y control sanitario donde es más probable encontrar un inventario

amplio de estos. Se priorizaron los puntos de recolección en sujetos de inspección, vigilancia y control sanitario, ubicados en el Valle de Aburrá por ser de fácil acceso.

La toma de las muestras fue realizada por un técnico área de la salud adscrito a la Dirección de Salud Ambiental y Factores de Riesgo de la Subsecretaría de Salud Pública de la Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia. El proceso de muestreo se realizó sin tener en cuenta consideraciones estadísticas (muestreo no probabilístico, no representativo), ya que se disponía únicamente de muestras obtenidas de los inventarios en los establecimientos donde se efectuó la toma de muestra. Se tuvieron en cuenta las condiciones de almacenamiento durante el transporte, en especial, para aquellos productos de cadena de frío.

Se realizó registro por duplicado en acta dejando copia en el establecimiento y realizando la entrega en el laboratorio encargado de realizar las pruebas analíticas. El transporte de las muestras se realizó en un vehículo oficial o contratado.

4.4 Recepción de certificados de análisis

El laboratorio contratado para realizar los análisis de calidad, luego de procesar las muestras según la normatividad sanitaria vigente (Normas Técnicas de Calidad-Guía Técnica de Análisis de Medicamentos y Farmacopeas oficiales aceptadas en Colombia), emitió un Certificado de análisis con resultado y concepto técnico. La información fue recibida en la Secretaría e ingresada a base de datos la cual constó de las siguientes variables:

- Datos del producto muestreado: como número de muestra, acta toma de muestra, nombre, fabricante, lote, fecha de vencimiento, registro sanitario, cantidad muestreada.
-
- Datos del establecimiento donde se tomó la muestra: como nombre, municipio, tipo de establecimiento, condiciones ambientales, fechas de toma de muestra y entrega al laboratorio.
-
- Datos de los análisis realizados por productos, métodos utilizados y resultados obtenidos.

4.5 Verificación y análisis de resultados

Los resultados de análisis fueron revisados y verificados con respecto a:

- Datos del producto muestreado como número de muestra, nombre, fabricante, lote, fecha de vencimiento, registro sanitario.



SC4887-1

- Verificación de los análisis realizados por productos, métodos utilizados y detección de errores.
- Interpretación de los resultados analíticos obtenidos y las especificaciones técnicas de calidad del ensayo realizado.

Se generó un informe anual del programa de control de calidad el cual contiene los resultados obtenidos. Así mismo se remitieron los certificados de análisis de calidad al Invima.

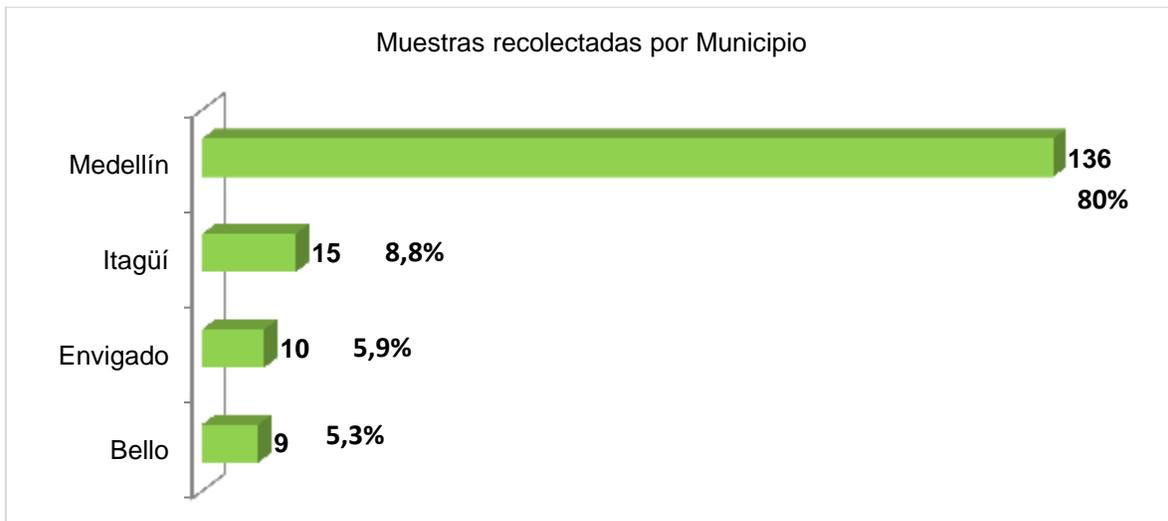


SC4887-1

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El muestreo se realizó en octubre de 2020 sobre los canales de distribución de medicamentos en establecimientos mayoristas y minoristas. Las muestras se recolectaron en cuatro municipios del departamento: Bello, Envigado, Itagüí y Medellín. La distribución de muestras recolectadas por municipio se indica en el gráfico 1.

Gráfico 1. Número de muestras recolectadas en los municipios.



Fuente: Archivos del Programa de Control de Calidad año 2020. Dirección Salud Ambiental y Factores de Riesgo – Subsecretaría Salud Pública -Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia.

En la tabla 1 se indica la cantidad de muestras tomadas por tipo de producto y el porcentaje que representa dentro del total de muestras.

Tabla 1. Productos muestreados.

Tipo producto	Número de muestras	%
Fitoterapéuticos	45	26,5
Cosméticos	35	20,6
Preparados magistrales (no estériles)	30	17,6
Nutriciones parenterales, medicamentos estériles y dispositivos médicos estériles	40	23,5
Esencias florales	20	11,8
Total	170	100

Fuente: Archivos del Programa de Control de Calidad año 2020. Dirección Salud Ambiental y Factores de Riesgo – Subsecretaría Salud Pública -Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia.

Las 170 muestras fueron tomadas en 78 sujetos de inspección, vigilancia y control sanitario (ver tabla 2), entre los que se encuentran los establecimientos farmacéuticos minoristas donde se tomó el 41,8% del total de muestras.

Tabla 2. Sujetos de inspección, vigilancia y control sanitario donde se tomaron muestras de productos.

Sujeto sanitario	No. Sujetos visitados	Número muestras tomadas	% muestras
Depósitos distribuidores mayoristas	22	55	32,9
Droguerías	8	19	10,0
Farmacias-droguerías	11	30	17,6
Farmacia homeopática	2	4	2,4
Comercializadores de dispositivos médicos	12	29	17,6
Tienda naturista	10	20	11,8
Centrales de mezclas de medicamentos e IPS	13	13	7,6
Total	78	170	100

Fuente: Archivos del Programa de Control de Calidad año 2020. Dirección Salud Ambiental y Factores de Riesgo – Subsecretaría Salud Pública -Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia.

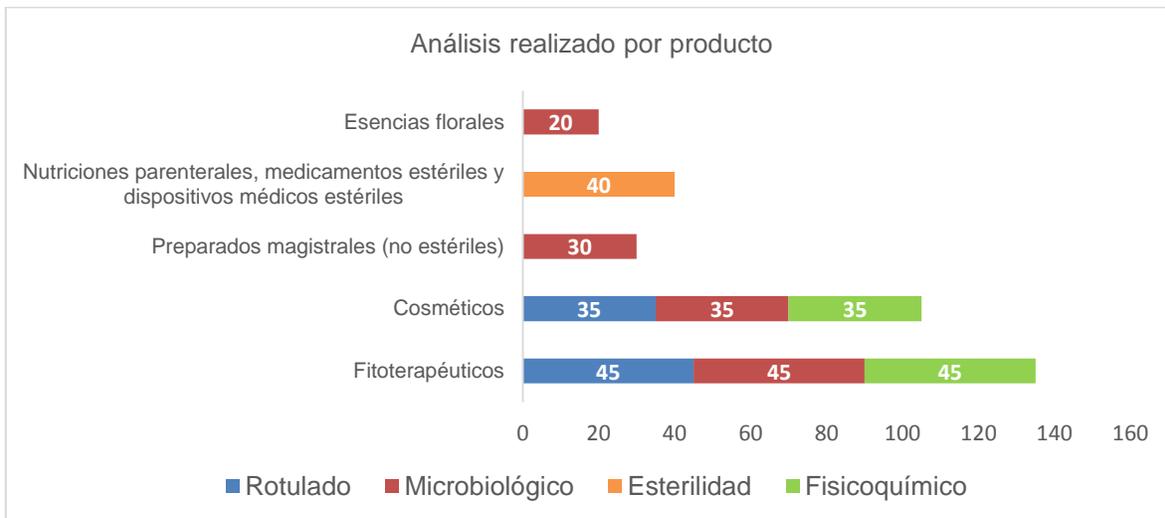
La evaluación de la rotulación se le realizó a 80 productos entre ellos cosméticos y fitoterapéuticos (ver gráfico 2). El análisis en rotulación permite determinar el cumplimiento de la información obligatoria que debe contener la etiqueta según la normatividad sanitaria vigente para la comercialización de estos productos. Para la comercialización de un producto fitoterapéutico o cosmético se requiere, de acuerdo con el Decreto 2266 de 2004 del entonces Ministerio de Salud y la Decisión 516 de 2002 de la Comunidad Andina, el cumplimiento de una información mínima como el nombre o razón social del fabricante o del responsable de la comercialización, nombre del país de origen, el contenido nominal en peso o en volumen, las precauciones particulares de empleo, restricciones o condiciones de uso, el número de lote o la referencia que permita la identificación de la fabricación, el registro sanitario de autorización entre otros, información que debe estar presente en el envase o en el empaque, con caracteres indelebles, fácilmente legibles y visibles entre otros aspectos.

De otro lado, los ensayos microbiológicos fueron realizados a 170 muestras (ver gráfico 2). Se realizaron 40 ensayos de esterilidad que se llevaron a cabo en las muestras de nutriciones parenterales, medicamentos y dispositivos médicos estériles. El ensayo de esterilidad tiene como objetivo verificar la ausencia de contaminación por microorganismos en productos estériles. Se realizaron 130 análisis microbiológicos a

muestras no estériles entre los que se encuentran esencias florales, preparados magistrales no estériles, cosméticos y fitoterapéuticos. Los análisis corresponden a recuentos totales de aerobios viables, hongos y levaduras y la detección de microorganismos patógenos como *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp*, *Candida albicans* y *Clostridium spp*. Para el recuento totales de aerobios viables, hongos y levaduras, la normatividad establece unos límites óptimos (especificaciones) permitiendo unos rangos o tolerancias dentro de los cuales deben mantenerse los recuentos de los microorganismos dependiendo de la naturaleza del producto. Teniendo en cuenta que la no satisfacción de un límite óptimo puede derivar en un riesgo crítico de contaminación, lo ideal es que los resultados de los análisis no superen dichos límites permitidos. Por el contrario, para microorganismos patógenos, lo ideal en el ensayo o prueba es la ausencia total del patógeno.

Los análisis fisicoquímicos determinaron metales pesados (mercurio y plomo) en las muestras recolectadas de fitoterapéuticos y cosméticos, elementos químicos que son reconocidos por sus efectos nocivos en el ser humano (ver gráfico 2).

Gráfico 2. Tipo de análisis realizados por producto



Fuente: Archivos del Programa de Control de Calidad año 2020. Dirección Salud Ambiental y Factores de Riesgo – Subsecretaría Salud Pública -Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia.

Se debe tener en cuenta que los ensayos mencionados se distribuyeron para los 170 productos recolectados de acuerdo a su naturaleza física y química y a la necesidad de determinar en ellos el grado de cumplimiento según especificaciones técnicas establecidas en la farmacopea vigente para el año 2020 y variados métodos de análisis. Por tanto, hubo productos que fueron objeto de un solo tipo de análisis y otros productos a los que se les realizaron hasta tres tipos de análisis. Se realizaron 330 análisis de calidad,

de los cuales 14 productos incumplen en especificaciones de rotulación y 8 productos presentaron contaminación microbiológica, correspondiendo al 6,66% de productos que presentaron resultado No Conforme. Ver tabla 3.

Tabla 3. Consolidado de los resultados de los análisis de calidad.

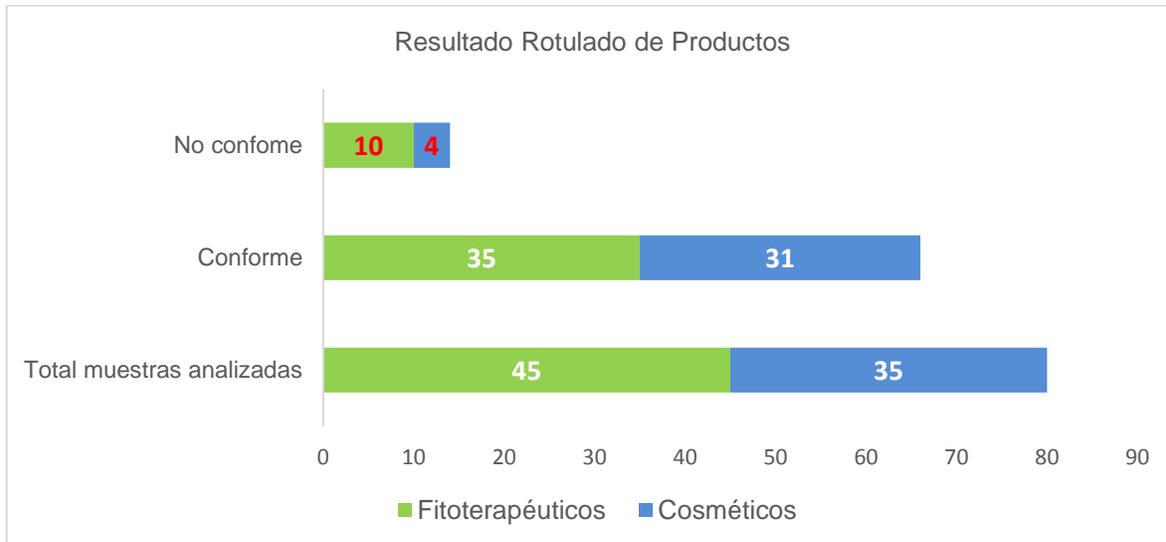
Análisis realizado	Resultado		No. Productos analizados
	Conforme	No Conforme	
Rotulación	66	14	80
Microbiológico	122	8	130
Fisicoquímico (metales pesados)	80	0	80
Esterilidad	40	0	40

Fuente: Archivos del Programa de Control de Calidad año 2020. Dirección Salud Ambiental y Factores de Riesgo – Subsecretaría Salud Pública -Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia.

En el gráfico 3 se observa que el mayor número de incumplimientos a la normatividad sanitaria denominados “No conforme” se presentó en la rotulación de productos con 4 cosméticos y 10 fitoterapéuticos. Para los cosméticos los incumplimientos en rotulado están relacionados con información faltante en el envase o en el empaque por no contar con el contenido nominal en peso o volumen, las precauciones particulares de empleo, el número de lote o la referencia que permita la identificación de la fabricación. Para los fitoterapéuticos los incumplimientos de rotulado hacen referencia a la falta de posología si la condición de venta es sin fórmula médica, usos terapéuticos autorizados para aquellos productos de venta con fórmula médica, forma farmacéutica, número de registro sanitario, condiciones de almacenamiento y fecha de vencimiento; establecimiento fabricante, entre otros aspectos.

Los incumplimientos de rotulado e información de la etiqueta, se encontraban mencionados en el “porcentaje de riesgos planificados de inspección vigilancia y control”, un indicador que utilizó el Invima donde se describía el incumplimiento por rotulado como el mayor porcentaje de incumplimiento de la normatividad sanitaria de los productos cosméticos.

Gráfico 3. Resultados conformes y no conformes. Análisis de rotulación.



Fuente: Archivos del Programa de Control de Calidad año 2020. Dirección Salud Ambiental y Factores de Riesgo – Subsecretaría Salud Pública -Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia.

El incumplimiento o no conformidad microbiológica se identificó en dos preparados magistrales no estériles (ver gráfico 4), muestras recolectadas en una farmacia-droguería ubicada en el municipio de Medellín. Las muestras fueron procesadas para recuento total de mesófilos aerobios (RTMA) dando un resultado más alto que la especificación de máximo 200 UFC/g o ml. Para el preparado magistral que contiene caléndula+vaselina+betametasona+acetato, presentó un resultado de 350 UFC/g o ml y para el preparado que contiene urea+ketoconazol+vaselina+clobetasol el resultado es de 270 UFC/g o ml. El análisis de este grupo de bacterias incluye a todos los microorganismos capaces de desarrollarse en presencia de oxígeno a una temperatura comprendida entre 20 °C y 45 °C. El recuento de microorganismos aerobios mesófilos, estima la microflora total del producto pero sin especificar e identificar el tipo de microorganismo. Un recuento elevado puede significar excesiva contaminación de la materia prima, deficiente manipulación durante el proceso de elaboración entre otros aspectos.¹

En una de las 9 farmacias- droguerías donde se tomaron muestras de preparados magistrales, se presentó la anterior contaminación microbiológica descrita con dos productos. Esto permite observar la importancia de continuar con la vigilancia en el mejoramiento de las instalaciones físicas y el cumplimiento de los procesos de limpieza y desinfección de áreas, utensilios y equipos utilizados en la preparación de magistrales.

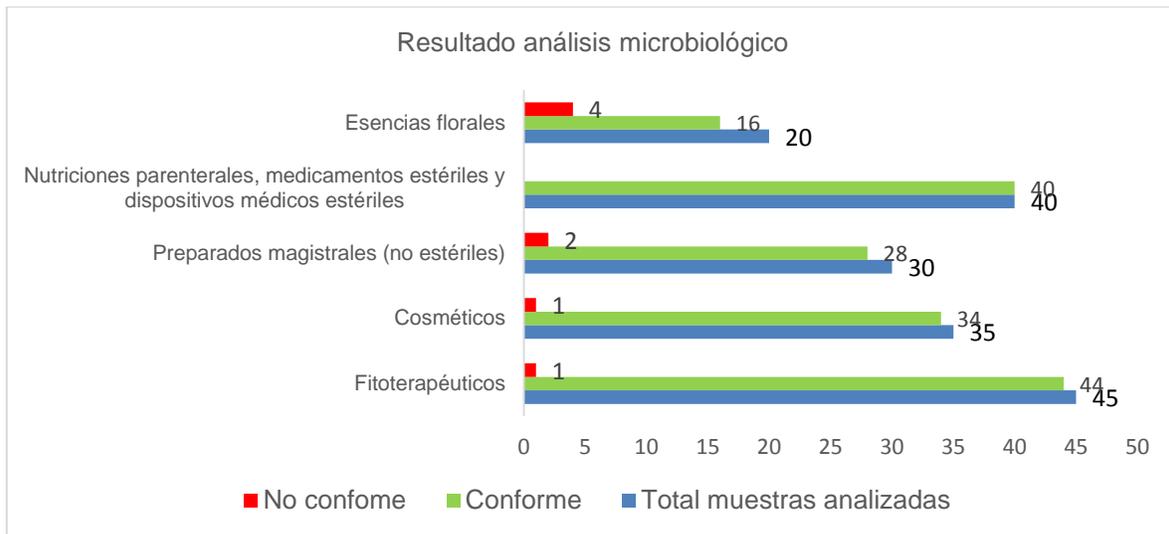
Se identificó incumplimiento microbiológico en un jarabe fitoterapéutico con base en plantas medicinales (ver tabla 3 y gráfico 4), muestra tomada en un distribuidor mayorista de productos fitoterapéuticos ubicado en el municipio de Medellín. La muestra fue procesada para el recuento total de hongos y levaduras (RTCHL) dando un resultado de 4000 UFC/g o ml más alto que la especificación de máximo 1×10^3 UFC/g o ml, sobrepasando ampliamente el límite y demostrando su contaminación debida ya sea al ambiente donde se elabora el producto, condiciones del operador, el agua o la calidad de la materia prima utilizada. De acuerdo con el estudio de Gad et al. (2010), se analizaron 300 productos farmacéuticos no estériles sintéticos: 120 jarabes, 20 suspensiones, 60 gotas orales, 80 comprimidos y 20 gotas nasales, que fueron comprados al azar en 20 farmacias de Egipto, se reportó que los jarabes y suspensiones presentaron un recuento microbiano mayor a 10^3 UFC/ ml. Estas formas farmacéuticas mostraron un recuento elevado de hongos como *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Rhizopus* y *Alternaria*. El estudio concluye que la contaminación provenía principalmente de la flora humana y del ambiente donde se almacenaban los productos, apoyando a la idea de un control microbiológico previo a la comercialización (Gad, Ibrahim, & El-din, 2011).²

Se identificó contaminación microbiológica en una crema cosmética (ver gráfica 4) que contiene en su composición plantas medicinales como caléndula y sangre de drago, muestra tomada en un distribuidor mayorista de productos ubicado en el municipio de Medellín. La muestra fue procesada para el recuento total de hongos y levaduras (RTCHL) dando un resultado de 2500 UFC/g o ml más alto que la especificación de máximo 1×10^3 UFC/g o ml, sobrepasando ampliamente el límite y demostrando su contaminación debida ya sea al ambiente donde se elabora, el operador, el agua utilizada y la calidad de la materia prima utilizada donde se puede producir contaminación durante el cultivo, la cosecha y el procesamiento como molida, mezcla, envasado y almacenamiento de la materia prima vegetal.

También se identificó contaminación microbiológica en 4 muestras de esencias florales (ver gráfico 4), que contiene en su composición plantas medicinales como valeriana, flor de acebo, castaño de indias, genciana, muestras tomadas en una droguería y una farmacia homeopática donde se preparan las esencias florales, establecimientos todos ubicados en la ciudad de Medellín. Las 4 muestras fueron procesadas para el recuento total de mesófilos aerobios (RTMA) dando resultados de 1500, 1700, 2500 y 5000 UFC/g o ml más alto que la especificación de máximo 1×10^3 UFC/g o ml, sobrepasando ampliamente el límite y demostrando su contaminación. En el ensayo, los microorganismos aerobios mesófilos incluyen todos los microorganismos, capaces de desarrollarse en presencia de oxígeno a una temperatura comprendida entre 20°C y 45°C¹. Dicho análisis estima la microflora total sin especificar tipos de microorganismos y refleja la calidad sanitaria, indicando inadecuadas condiciones higiénicas de la materia prima y su manera de manipulación durante su elaboración. Las esencias florales en Colombia si bien no cuentan con un marco regulatorio, por el hecho de tener incidencia en la salud de quienes la consumen, por lo que los fabricantes de estos productos que presentan características no estériles deben evaluar la carga microbiana de los productos

y aplicar metodologías correspondientes a la forma farmacéutica y la vía de administración que para el caso es oral.

Gráfico 4. Resultados conformes y no conformes. Análisis microbiológico.



Fuente: Archivos del Programa de Control de Calidad año 2020. Dirección Salud Ambiental y Factores de Riesgo – Subsecretaría Salud Pública -Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia

Ninguna de las 130 muestras sometidas a ensayos de detección de microorganismos patógenos como *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp*, *Candida albicans* y *Clostridium spp*. confirmó la presencia de los mismos.

Los 40 ensayos de esterilidad que se llevaron a cabo en las muestras de nutriciones parenterales, medicamentos y dispositivos médicos estériles presentaron resultados satisfactorios indicando la ausencia de microorganismos contaminantes en la muestra examinada bajo las condiciones del test o ensayo realizado en el laboratorio. El ensayo de esterilidad tiene como objetivo verificar la ausencia de contaminación por microorganismos en productos estériles, ya sea porque hayan sido esterilizados o preparados asépticamente. Se destaca entonces el trabajo realizado en las 13 centrales de mezcla de medicamentos del departamento visitadas, dado que todas las muestras tomadas presentaron resultados conformes en los análisis de esterilidad realizados. Esto evidencia la relevancia del cumplimiento de la normatividad sanitaria que se exige a las centrales de mezclas en la Certificación en Buenas Prácticas de Elaboración (BPE) otorgadas por Invima, denotando el compromiso y el cumplimiento de los protocolos de preparación de nutriciones parenterales y adecuación y ajuste de concentración de dosis de medicamentos estériles elaborados en Antioquia y que son suministrados a los pacientes hospitalizados.

Así mismo, los 80 análisis fisicoquímicos de determinación de metales pesados presentaron resultados negativos para la identificación o presencia de mercurio y plomo en las muestras recolectadas y analizadas. Se resalta entonces que ningún producto fitoterapéutico ni cosmético presentó contaminación con plomo o mercurio. Es imprescindible en el proceso de fabricación de fitoterapéuticos que las materias primas vegetales estén libres de metales pesados, contaminantes que llegan a su estructura incluso por el entorno donde son cultivadas o extraídas y/o contengan residuos de las sustancias que son utilizadas para evitar plagas o promover su crecimiento.³

De otra parte, existen factores ambientales que juegan un papel clave para mantener las condiciones de estabilidad de los productos como la temperatura, información que fue recopilada en los establecimientos visitados al momento de la toma de muestra. Como resultado se pudo identificar que los rangos de temperatura del área de almacenamiento de los productos fluctuaron entre 19°C a 29,5°C, con una temperatura media que no supera la temperatura permitida de 30°C ± 2°C para medicamentos existentes en el mercado, lo que si supone un riesgo para la estabilidad de los productos ubicados en establecimientos que registran temperaturas cercanas de los límites recomendados. Así mismo se valoró la cadena de trazabilidad metrológica relacionada con la calibración de los equipos utilizados para medir la temperatura de las áreas donde se almacenan los productos muestreados, información que puede ser revisada en la tabla 4.

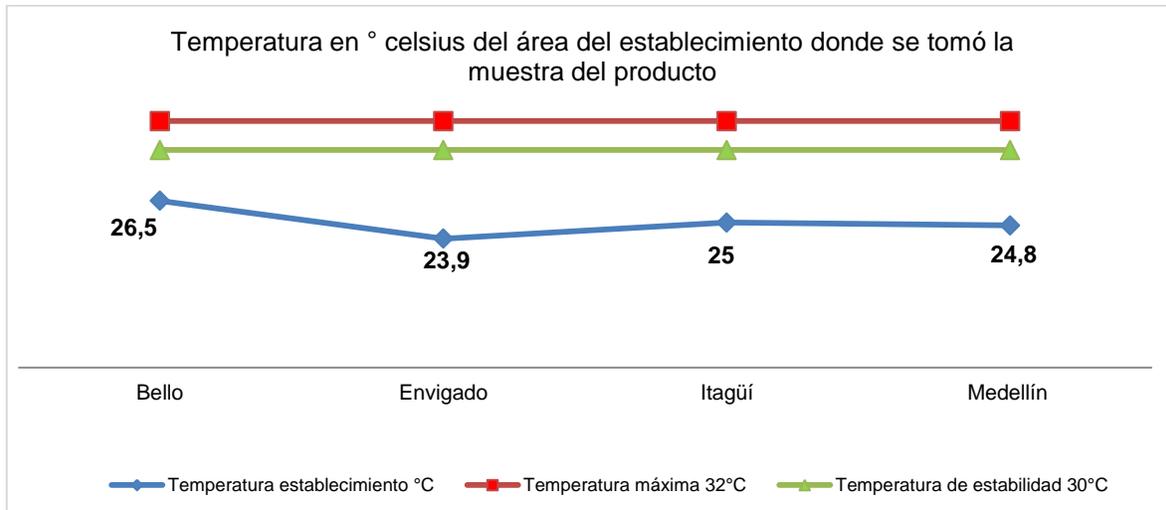
Tabla 4. Promedios y porcentajes de condiciones ambientales en establecimientos.

Condiciones ambientales	Porcentaje de equipos calibrados (%)		
	Si	No	No registra
Temperatura promedio en áreas de almacenamiento de productos			
24,8°C	62,3	2,6	35,1

Fuente: Archivos del Programa de Control de Calidad año 2020. Dirección Salud Ambiental y Factores de Riesgo – Subsecretaría Salud Pública -Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia.

El gráfico 5 describe el promedio de la temperatura del área de toma de muestra según el municipio donde se localiza el establecimiento donde se tomó las muestras. En el cálculo del promedio de temperatura, se exceptuaron los datos tomados en las centrales de mezclas, ya que en estos establecimientos se registró la temperatura de los productos y/o contenedores donde se tenían almacenados, más no del área de preparación. En el gráfico se identifica que las temperaturas promedio por municipio se encuentra entre 23.9°C y 26.5°C, siendo la más baja la del municipio de Envigado y la más alta la del municipio de Bello, información que concuerda con las temperaturas del Valle de Aburrá.

Gráfico 5. Temperatura en grados Celsius del área del establecimiento donde se tomó la muestra del producto.



Fuente: Archivos del Programa de Control de Calidad año 2020. Dirección Salud Ambiental y Factores de Riesgo – Subsecretaría Salud Pública -Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia.

Aunque no existe un criterio único nacional que describa la temperatura óptima del área de almacenamiento de medicamentos y productos en los establecimientos farmacéuticos, los directores responsables de los establecimientos deben garantizar las condiciones de almacenamiento definidas por el fabricante para cada producto. Para el presente análisis de la variable ambiental de temperatura, se consideró tener presente lo descrito por la normatividad sanitaria relacionada con los estudios de estabilidad que realizan los fabricantes de medicamentos, ya que estos determinan las condiciones de almacenamiento de un medicamento, el tiempo de vida útil del producto, las condiciones de uso, incluso las condiciones de transporte más apropiadas para garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los productos.

Por lo tanto, para estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química, la resolución 003157 de 2018 del Ministerio de Salud y Protección Social estableció que los países ubicados en zona tropical como lo es Colombia, les corresponde realizar estudios de estabilidad según la zona climática IVb de acuerdo con las condiciones armonizadas entre la International Conference of Harmonization (ICH) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la cual se define los rangos para los ensayos de estabilidad natural para productos farmacéuticos terminados los cuales deben realizarse a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ para la temperatura y $75\% \text{HR} \pm 5\%$ para la humedad relativa^{4,5}. Las condiciones de almacenamiento de los medicamentos y productos afines para los estudios de estabilidad natural se determinan mediante el cálculo de la Temperatura Cinética Media (TCM) en la cual se obtiene la misma velocidad de degradación del medicamento que se obtendría si

la muestra estuviera almacenada en condiciones naturales, por lo que la TCM se calcula a partir de las condiciones climáticas de la región donde será comercializado y distribuido el producto junto con los factores cinéticos de degradación del medicamento. En resumen, estos estudios de estabilidad, lo que permiten es garantizar que los medicamentos mantengan sus especificaciones de calidad a lo largo de la cadena de distribución y almacenamiento cuando son comercializados⁶. Aunque dicha norma aplica únicamente a los medicamentos de síntesis química, al revisar la información relacionada con los cosméticos, el Invima referencia los mismos criterios según lo descrito por el Programa Safe+ en el documento “Recomendaciones para el Desarrollo de Estudios de Estabilidad de Productos Cosméticos” de la Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial - ONUDI, 2018⁷.

Con relación a los productos fitoterapéuticos, la resolución 2514 de 1995 reglamenta los estudios de estabilidad natural, los cuales deben ser realizados a temperatura ambiente según la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) del almacenamiento y otra que el laboratorio considere como pertinente. La USP define la temperatura ambiente y ambiente controlado que la describe como la temperatura mantenida termostáticamente en el ambiente de trabajo habitual y se acoge a lo descrito por la ICH, es decir bajo los mismos criterios antes descritos.

En total se recolectaron 7 productos fraudulentos, 6 de ellos no cuentan con registro sanitario y uno de ellos no es vigente su registro sanitario. Estos productos también fueron objeto de análisis microbiológico, de metales pesados o de rotulación. Los resultados de los análisis microbiológicos son conformes, independiente de dichos resultados, al ser productos que no presentan registro sanitario para su fabricación y comercialización, son considerados productos fraudulentos y serán objeto de medida sanitaria de seguridad de decomiso cuando sean identificados en las visitas de vigilancia y control realizadas por el ente territorial.

Para aquellos productos cuyos resultados presentaron no conformes, existe la necesidad de investigar los resultados obtenidos y así, corroborar su cumplimiento respecto de las disposiciones normativas, por lo que la Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia envió la información al Invima, incluyendo copia del resultado del análisis con el objetivo de que se inicien las acciones correspondientes según las competencias asignadas a dicho ente.

CONCLUSIONES

Desde el proyecto de la vigilancia a la calidad de los medicamentos a afines se evidencia la importancia de continuar con análisis, ensayos y pruebas que aseguren la calidad tanto física, química y microbiológica de los diferentes productos farmacéuticos que inciden en la salud pública de forma que, sustenta el progreso de la vigilancia y control a los factores de riesgo y aporta en la capacidad del estado para proporcionar información a la población sobre la calidad de los productos que consume.

Los resultados de contaminación microbiológica de fitoterapéuticos, cosméticos y preparados magistrales permiten evidenciar la presencia de un riesgo para la salud de los usuarios en el uso de dichos productos. Dichos resultados muestran dificultades en la cadena de fabricación representada en la contaminación de ya sea de materias primas, equipos con los cuales fueron elaborados, del ambiente, de las personas que operaron durante el proceso de elaboración o envasado entre otros aspectos. Así mismo los productos en la distribución y comercialización pueden verse afectados por condiciones ambientales inadecuadas como la temperatura y humedad que afectan la calidad de estos productos.

La contaminación de las esencias florales representa un problema de seguridad para los usuarios que consumen esta clase de productos y escenario que forja una intervención normativa por parte de los entes nacionales que deben garantizar la seguridad y calidad de este tipo de productos.

Durante el procedimiento metodológico llevado a cabo en la vigencia 2020, se pudo evaluar la calidad microbiológica de un porcentaje importante de muestras, sin embargo, se ignora si las mismas cumplen con los requisitos de calidad fisicoquímica exigidos por la normatividad sanitaria vigente en Colombia.

Las nutriciones parenterales y medicamentos estériles elaborados en las centrales de mezclas del departamento de Antioquia, cumplen con las condiciones de calidad microbiológica exigidas por la normatividad sanitaria vigente.

Las condiciones que se encuentran en el territorio antioqueño como la temperatura ambiental, permiten identificar que son tan cambiantes que representan un factor de riesgo que inciden no solo en la calidad de los productos farmacéuticos comercializados en el territorio sino también en su seguridad y eficacia.

Los incumplimientos en rotulado de cosméticos y fitoterapéuticos evidencian la necesidad de educar a la comunidad sobre la información que debe contener el envase o el empaque del producto ya que es una información útil que le permite identificar el producto, conocer sus características como ingredientes, componentes, peso, entre otros e indicaciones para su uso o conservación, precauciones, nombre del fabricante, procedencia, fecha de fabricación y de vencimiento, entre otros datos de interés.



SC4887-1

El desarrollo del programa de control de calidad a productos farmacéuticos en Antioquia contribuye al aseguramiento y mantenimiento de la calidad y al cumplimiento de los requisitos técnicos que deben tener cada uno de los productos y que son competencia de esta autoridad sanitaria, fomentando así la inspección, vigilancia y control de parte de los entes reguladores lo que permite construir un sistema robusto de farmacovigilancia en el que prime la seguridad de los consumidores y/o usuarios.⁸

RECOMENDACIONES

Las entidades del Estado que desarrollan actividades de inspección, vigilancia y control deben implementar programas duraderos en el tiempo y que permitan verificar la calidad de los productos farmacéuticos comercializados en las diferentes regiones, corrigiendo las situaciones indeseables y asegurando la confiabilidad del uso de productos a la población.

Es importante ampliar la cantidad de municipios y subregiones donde se toman las muestras de productos con el objetivo de identificar las dificultades que se presentan al controlar las condiciones ambientales que afectan de forma directa la calidad de los productos farmacéuticos.

Se recomienda la recolección de la humedad relativa en el acta de muestreo para conocer las condiciones en las que se encuentran los establecimientos para el momento de la toma de la muestra y la posible afectación a los productos allí almacenados.

Sería importante que la Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia implementara un protocolo para identificar hábitos inadecuados en la elaboración de preparados magistrales en los establecimientos.

Se recomienda realizar un estudio más amplio, el cual incluya la evaluación microbiológica, fisicoquímica y toxicológica de los magistrales, a fin de determinar si estas cumplen con los requisitos esperados, ya que mediante la realización de este estudio únicamente se analizaron las características microbiológicas.

Se recomienda al sector productivo, incrementar medidas de autocontrol que permitan validar el cumplimiento de los productos durante la etapa de comercialización.



SC4887-1

DEFINICIONES

Alertas sanitarias: toda sospecha de una situación de riesgo potencial para la salud de la población y/o de trascendencia social, frente a la cual sea necesario el desarrollo de acciones de salud pública urgentes y eficaces⁹.

Cadena de trazabilidad metrológica: Sucesión de patrones y calibraciones que relacionan un resultado de medida con una referencia¹⁰.

Calibración: Operación que bajo condiciones específicas establece, en una primera etapa, una relación entre los valores y sus incertidumbres de medida asociadas obtenidas a partir de los patrones de medida y las correspondientes indicaciones con sus incertidumbres asociadas y, en una segunda etapa, utiliza esta información para establecer una relación que permita obtener un resultado de medida a partir de una indicación¹⁰.

Control microbiológico: determinación del número más probable de coliformes fecales. Ensayos para detectar la presencia o no de microorganismos patógenos¹¹.

Cosméticos: sustancia o formulación de aplicación local que se emplea en las diversas partes superficiales del cuerpo humano (epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos o en los dientes y las mucosas bucales), con el fin de limpiarlas, perfumarlas, modificar su aspecto, protegerlas o mantenerlas en buen estado y prevenir o corregir los olores corporales¹².

Depósitos de drogas: Los Depósitos de Drogas son los establecimientos comerciales dedicados exclusivamente a la venta al por mayor de medicamentos, dispositivos médicos y productos autorizados y deberán cumplir con las disposiciones establecidas en el artículo 11 del Decreto 2200 de 2005, el presente Manual y la resolución que lo adopta y demás normas que los modifiquen, adicionen o sustituyan, respecto a las condiciones esenciales para los procesos generales de recepción y almacenamiento, embalaje, distribución física y transporte al por mayor de medicamentos y dispositivos médicos¹³.

Dispositivos médicos: se entiende por dispositivo médico para uso humano, cualquier instrumento, aparato, máquina, software, equipo biomédico u otro artículo similar o relacionado, utilizado sólo o en combinación, incluyendo sus componentes, partes, accesorios y programas informáticos que intervengan en su correcta aplicación, propuesta por el fabricante para su uso en:

- Diagnóstico, prevención, supervisión, tratamiento o alivio de una enfermedad.
- Diagnóstico, prevención, supervisión, tratamiento, alivio o compensación de una lesión o de una deficiencia.
- Investigación, sustitución, modificación o soporte de la estructura anatómica o de un proceso fisiológico.



SC4887-1

- Diagnóstico del embarazo y control de la concepción.
- Cuidado durante el embarazo, el nacimiento o después del mismo, incluyendo el cuidado del recién nacido.
- Productos para desinfección y/o esterilización de dispositivos médicos¹⁴.

Droguerías: es el establecimiento farmacéutico dedicado a la venta al detal de medicamentos alopáticos, homeopáticos, fitoterapéuticos, dispositivos médicos, suplementos dietarios, cosméticos, productos de tocador, higiénicos y productos que no produzcan contaminación o pongan en riesgo la salud de los usuarios¹³.

Ensayos físico-químicos: perfil cromatográfico o características fitoquímicas, valoración con su límite de aceptación cuando los productos contengan principios activos definidos¹¹.

Farmacias-droguerías: es el establecimiento farmacéutico dedicado a la elaboración de preparaciones magistrales y a la venta al detal de medicamentos alopáticos, homeopáticos, fitoterapéuticos, dispositivos médicos, suplementos dietarios, cosméticos, productos de tocador, higiénicos y productos que no produzcan contaminación o pongan en riesgo la salud de los usuarios¹³.

Medicamento: es aquél preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado¹⁵.

Preparación magistral: Es el preparado o producto farmacéutico para atender una prescripción médica, de un paciente individual, que requiere de algún tipo de intervención técnica de variada complejidad. La preparación magistral debe ser de dispensación inmediata¹⁶.

Principio activo: compuesto o mezcla de compuestos que tiene una acción farmacológica¹⁵.

Producto fitoterapéutico: es el producto medicinal empacado y etiquetado, cuyas sustancias activas provienen de material de la planta medicinal o asociaciones de estas, presentado en estado bruto o en forma farmacéutica que se utiliza con fines terapéuticos. También puede provenir de extractos, tinturas o aceites. No podrá contener en su formulación principios activos aislados y químicamente definidos. Los productos obtenidos de material de la planta medicinal que haya sido procesado y obtenido en forma pura no será clasificado como producto fitoterapéutico¹⁵.

Producto fraudulento: Es todo producto elaborado por laboratorio farmacéutico que no tenga registro sanitario de funcionamiento, que no tenga autorización para su fabricación, que no proviene del titular del registro sanitario, del laboratorio fabricante o del distribuidor

legalmente autorizado, cuyo envase o empaque no hubiere sido aprobado o cuya rotulación es diferente a la aprobada, que hubiere sido introducido al país sin cumplir los requisitos legales exigidos, que tenga la marca, apariencia o características generales de un producto legítimo y oficialmente aprobado, sin serlo¹¹.

Registro sanitario: es el documento expedido por la autoridad sanitaria competente, mediante el cual se autoriza a una persona natural o jurídica para fabricar, envasar; e importar un alimento con destino al consumo humano¹⁵.

En el documento fueron referidos términos que no se encuentran definidos en la normatividad sanitaria vigente, por lo que se describe su contexto a continuación.

Central de mezcla: Hace referencia a los establecimientos farmacéuticos que se encargan de realizar una o más actividades y/o procesos propios del servicio farmacéutico como lo son operaciones de elaboración, transformación, preparaciones, mezclas, adecuación y ajuste de concentraciones de dosis, reenvase o reempaque de medicamentos, y para realizar estas actividades y procesos deben obtener el Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Elaboración otorgado por el Invima. Este tipo de establecimientos están descritos en el parágrafo 4to del artículo 2.5.3.10.11 del Decreto 780 del 6 de mayo de 2016 del Ministerio de Salud y Protección Social.

Esencias florales: Son preparados de plantas a partir de flores en su punto óptimo de floración que se someten a un proceso productivo. Las esencias florales en Colombia si bien no cuentan con un marco regulatorio, por el hecho de tener incidencia en la salud humana, deben ajustarse a términos de moderación en sus leyendas de tal manera que no induzcan a engaño o error en la población que los utiliza o consume, haciendo entender que tienen acción farmacológica. Descripción apoyada en oficio emitido por el Ministerio de Salud y Protección Social radicado 201424000039511 del 16-01-2014 y oficio Invima radicado 16049144 de mayo 13 de 2016.

El objetivo del programa de farmacovigilancia es el de realizar control microbiológico y conocer las condiciones de calidad relacionadas con microorganismos patógenos, los cuales son susceptibles de presentarse en los procesos productivos y pueden afectar la salud de quienes los consumen o utilizan.



SC4887-1

Referencias bibliográficas

1. Análisis Microbiológico en la Industria Cosmética. Condalab. https://jornades.uab.cat/workshopmrama/sites/jornades.uab.cat/workshopmrama/files/industria_cosmetica.pdf
2. Control microbiológico de jarabes de origen natural para trastornos gastrointestinales, de la ciudad de Quito Ecuador. Universidad Central del Ecuador Facultad de Ciencias Químicas Carrera de Química Farmacéutica. 2018. <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/14327/1/T-UCE-0008-QF038-2018.pdf>
3. Biotecnología en el Sector Agropecuario y Agroindustrial Vol 14 No. 2 (145-153) Julio - Diciembre 2016. <http://www.scielo.org.co/pdf/bsaa/v14n2/v14n2a17.pdf>
4. Resolución No. 3157 de 2018. Por la cual se expide la "Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química" Ministerio de Salud y Protección Social. Colombia. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Forms/DispForm.aspx?ID=5312
5. Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH). Organización Mundial de la Salud. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/74086>
6. Análisis de la temperatura propuesta por la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) para Colombia en los estudios de estabilidad natural de medicamentos. Oscar A. Florez, Jhon J. Rojas, Cecilia Gallardo. Revista de la Facultad de Química Farmacéutica. Volumen 12 número 1, año 2005. Universidad de Antioquia, Medellín - Colombia. Págs. 55-62 ISSN 0121-4004.
7. Recomendaciones para el desarrollo de estudios de estabilidad de productos cosméticos. ©Programa Safe+ Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial - ONUDI, 2018 ISBN: 978-958-59851-3-1
8. Informe Programa Demuestra la Calidad Medicamentos 2017. Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos Octubre 2019. Invima. <https://www.invima.gov.co/documents/20143/3817165/DEMUESTRA-LA-CALIDAD-MEDICAMENTOS.pdf>
9. Farmaseguridad. Vol. 9 N° 1 / Enero – Agosto / 2020 Invima. <https://www.invima.gov.co/documents/20143/3925561/Bolet%C3%ADn+Farmaseguridad+Vol.+9+No.+1+Enero+Agosto+de+2020.pdf>
10. Decreto 1595 de agosto 5 de 2015. Por el cual se dictan normas relativas al Subsistema Nacional de la Calidad y se modifica el capítulo 7 y la sección 1 del capítulo 8

del título 1 de la parte 2 del libro 2 del Decreto Único Reglamentario del Sector Comercio, Industria y Turismo, Decreto 1074 de 2015, y se dictan otras disposiciones. Ministerio de Comercio, Industria y Turismo. Colombia

11. Decreto 677 de 1995. Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia. Ministerio de Salud. Colombia.

12. Armonización de Legislaciones en materia de Productos Cosméticos. Decisión 516 de 2002. CAN.

<https://www.INVIMA.gov.co/decisiones-cosmetico/decision-516-pdf/download.html>

13. Resolución 1403 de 2007. Por la cual se determina el Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, se adopta el Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos y se dictan otras disposiciones. Ministerio de Protección Social. Colombia

14. Ministerio de Protección Social, Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. ABC de Dispositivos Médicos. 2013. INVIMA.

https://www.invima.gov.co/documents/20143/442916/abc_dispositivosmedicos.pdf/d32f6922-0c50-bcaa-6b53-066edfb98274

15. Glosario de Términos. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. INVIMA. 3 Enero 2012.

<https://www.invima.gov.co/glosario-de-terminos>

16. Decreto 780 del 6 de mayo de 2016. Por medio del cual se expide el Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social. Ministerio de Salud y Protección Social. Colombia

17. H Cerra, MC Fernández, C Horak, M Lagomarsino. Manual de Microbiología aplicada a las industrias farmacéutica, cosmética y de productos médicos. División de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos Subcomisión de Buenas Prácticas. Argentina: Asociación argentina de microbiología; 2013.

18. Informe Programa Demuestra la Calidad. Dirección de Cosméticos, Aseo, Plaguicidas y Productos de Higiene Doméstica 2018. Invima.

<https://www.invima.gov.co/documents/20143/449339/DEMUESTRA-LA-CALIDAD-COSMETICOS-2018.pdf>



SC4887-1

Enlace para consulta de Registro Sanitario

http://consultaregistro.INVIMA.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp

Enlace para consultar alertas emitidas por el INVIMA frente a productos fraudulentos

<https://app.invima.gov.co/alertas/alertas-sanitarias-general>

Siglas

Invima	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
TCM	Temperatura Cinética Media
ICH	International Conference of Harmonization
OMS	Organización Mundial de la Salud
USP	United States Pharmacopeia (Farmacopea de los Estados Unidos)
BPE	Buenas Prácticas de Elaboración
IPS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud

Sistema Internacional de unidades

°C	Grado Celsius
UFC	Unidades formadoras de colonia
g	gramo
ml	mililitro