

## Programa de detección de fallas de calidad en los medicamentos comercializados<sup>1</sup>

Los productos farmacéuticos que se comercializan recorren un largo camino desde su elaboración hasta que llegan a manos de los pacientes. Independientemente del nivel de desarrollo económico e industrial de los países, es posible que ocurran errores que pueden afectar a la calidad de los medicamentos. La contaminación, la estabilidad dudosa, los componentes defectuosos, las deficiencias del envase o las equivocaciones en los rótulos de los productos justifican la necesidad de establecer un programa para detectar esas y otras fallas.

La seriedad del problema se refleja en las noticias que periódicamente difunden la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para alertar a las autoridades sobre la existencia de productos alterados y la necesidad de retirarlos del mercado. Entre otros, puede citarse el caso de la detección de partículas negras en un lote de ampollas de gentamicina (80 mg/mL) en Alemania en 1997 y, en el mismo año, el caso de ciertos hemoderivados, como el factor VIII de la coagulación y la inmunoglobulina humana, que se retiraron del mercado francés porque se dudó de la idoneidad de los donantes (1). En 1993, en el Reino Unido se retiraron del mercado cuatro lotes de una formulación de mitoxantrona inyectable porque se puso en duda la esterilidad del producto (2).

Otros casos publicados señalan la suspensión o cancelación de la comercialización de medicamentos por incumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. Por ejemplo, varios lotes de un ungüento oftálmico de gentamicina se retiraron de la venta cuando se comprobó que el proceso de fabricación no satisfacía los requisitos de la Agencia para el Control de Medicamentos del Reino Unido (MCA) (2). En el período de 1995 a 1996, la MCA realizó visitas de inspección sin aviso previo a 283 productores nacionales y a 75 productores extranjeros de medicamentos. Como resultado, se encontró que 10 fábricas funcionaban sin observar la norma mínima establecida para garantizar la inocuidad y calidad de los productos que elaboraban. Además, la agencia recibió un total de 215 denuncias, confirmó 128 casos y expidió 30 notificaciones para retirar productos del mercado (3).

Asimismo, los problemas se observan en productos importados. En Bélgica, se retiraron en 1997 todos los lotes de aerosol, champú y crema de un producto de uso tópico elaborado con un com-

<sup>1</sup> Basado en: Cardoso MB. Guía metodológica para implementar un programa de detección de fallas de calidad de medicamentos comercializados. Buenos Aires: Servicio de Seguridad y Eficacia de Medicamentos, Departamento de Farmacovigilancia (ANMAT); 1998.

puesto de piritona cínica (agente seborreico) porque se detectó y confirmó la presencia inesperada de clobetazol (un corticoesteroide) posiblemente debida a una contaminación cruzada. La medida debió imponerse además en los Estados Unidos y Dinamarca, donde también se comercializaba el producto (4).

Para tratar de prevenir esas fallas, el Gobierno de los Estados Unidos de América estableció el programa MedWatch. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), que está a cargo del programa, recibe las notificaciones sobre efectos adversos que observan los profesionales de la salud en sus pacientes y las comunicaciones sobre los defectos de calidad en los productos (medicamentos, suplementos dietéticos, aparatos médicos) (5, 6).

En el ámbito mundial, los sistemas nacionales de farmacovigilancia que dependen de los organismos de salud de cada país registran los efectos adversos producidos por los fármacos. Esos sistemas surgieron en la década de 1960 cuando se produjo el nacimiento de niños con malformaciones, hijos de madres que consumieron talidomida durante su embarazo. Es dentro de esos sistemas que se puede desarrollar un programa de detección de fallas de calidad en los productos comercializados.

A continuación se exponen los lineamientos generales de este tipo de programa y los aspectos que deben tenerse en cuenta para que el mismo funcione con eficacia y eficiencia.

### **Análisis de la situación**

La integración de un programa de detección de fallas de calidad en los productos comercializados a los sistemas nacionales o provinciales de farmacovigilancia, aprovechando su organización e infraestructura, permite detectar productos defectuosos y realizar el control analítico correspondiente. Para incorporar un programa como el descrito, los organismos oficiales de salud responsables de la calidad de los medicamentos deben determinar si el problema es percibido por la población en general, los grupos de defensa del consumidor, los profesionales de la salud y las asociaciones que los representan. De esa manera, se pueden determinar las necesidades en una etapa temprana e identificar las entidades que deben integrar el circuito de ejecución una vez establecido el programa. Por una parte, los profesionales de los establecimientos públicos de salud y los miembros de las asociaciones profesionales de médicos y farmacéuticos constituyen una fuente de información importante, pues comunican a las autoridades sanitarias cuáles son las especialidades farmacéuticas con problemas. Sumado a ello, los registros de esas instituciones permiten determi-

nar si las fallas de calidad encontradas se relacionan con los principios activos de los medicamentos, las formas farmacéuticas, los procesos empleados en su fabricación o los laboratorios que los producen. Las publicaciones de instituciones privadas y de organizaciones no gubernamentales nacionales y extranjeras también presentan el problema desde la óptica del usuario que consume los productos farmacéuticos. Por último, los organismos de cooperación técnica —como la OPS— especializados en salud internacional que publican información farmacológica sobre las acciones de reglamentación y control que se realizan en los distintos países para decidir el retiro del mercado de especialidades medicinales defectuosas, hacen posible evitar la importación de esos productos medicinales, evaluar los problemas de manufactura que puede presentar cierto tipo de drogas o productos, y ejercer un mayor control de su calidad.

### **Infraestructura sanitaria**

Después de analizar los antecedentes y las necesidades, la autoridad sanitaria debe evaluar la infraestructura disponible para controlar la calidad de los productos comercializados. Para dar este paso, que suele ser un punto crítico o cuello de botella en los países en desarrollo, es importante saber si existen laboratorios con la tecnología apropiada y actualizada para realizar los análisis fisicoquímicos, microbiológicos y farmacotécnicos de los medicamentos en prueba. También se debe determinar la posibilidad de utilizar los servicios de instituciones dependientes de los ministerios de salud o de las direcciones de control de medicamentos, o la factibilidad de contratar y firmar convenios con entidades intermedias (universidades, colegios profesionales, etc.) que posean la infraestructura adecuada.

Tal infraestructura debe incluir los recursos económicos necesarios para comprar los reactivos utilizados en los análisis, mantener los equipos y pagar los servicios contratados a terceros. Asimismo, debe contar con recursos humanos profesionales y técnicos debidamente capacitados y con recursos tecnológicos actualizados, así como poder garantizar que los recursos humanos tengan acceso a una capacitación permanente en el uso de las nuevas tecnologías.

### **Acuerdos con organismos intermedios u otras instituciones**

La asignación y administración adecuadas de los recursos económicos dependen de la eficiencia de una red bien coordinada que garantice que los

informes sobre los productos alterados sean enviados a la autoridad central, que someta los productos sospechosos al control de calidad y que tome las decisiones reglamentarias correspondientes. En el caso de que los sistemas locales de salud no integren el sistema de farmacovigilancia, será prioritario establecer nexos y convenios con ellos para lograr la mejor utilización de los materiales disponibles. En consecuencia, es primordial identificar a las instituciones ubicadas en los distintos niveles de ejecución para que puedan integrarse armoniosamente en el ámbito del programa y apoyar la estabilidad del sistema. Por ejemplo, es importante que participen en el programa y se integren al sistema las secretarías de salud estatales o provinciales por conducto de sus direcciones de control de medicamentos, y las municipalidades, alcaldías o gobiernos de las ciudades por conducto de las autoridades y servicios de salud bajo su dependencia.

### **Definición de objetivos**

El objetivo de este tipo de programa es detectar los productos defectuosos o que suscitan la sospecha de que están alterados (debido, por ejemplo, a la ausencia de una respuesta terapéutica adecuada, a la modificación de sus propiedades farmacotécnicas, a la aparición de fiebre y escalofríos cuando se administran soluciones de gran volumen, etc.). Con respecto a este punto, se deben analizar las expectativas de los participantes en la iniciativa, pues controlar los defectos de elaboración de los medicamentos comercializados difiere mucho de controlar la calidad de productos farmacéuticos rechazados por una institución por ser una marca desconocida para esta. Por lo tanto, el acuerdo sobre el objetivo permitirá evitar la frustración ante su incumplimiento. El programa también debe definir cómo responder a las denuncias de los particulares, especificando además si se realizarán gestiones específicas para que el laboratorio productor del medicamento defectuoso reemplace la unidad sin costo para el usuario.

### **Circuito de ejecución**

El recorrido de la muestra de un producto defectuoso, desde la detección y notificación de la alteración, hasta los resultados de los análisis de control y la devolución de la información obtenida a la institución, profesional de salud o usuario que indica la existencia de un problema, debe registrarse y archivar en protocolos ordenados en forma correlativa. Asimismo, es aconsejable volcar esos datos en una base electrónica para facilitar la evalua-

ción periódica de la información generada. En esta etapa deben definirse:

- El modelo de notificación y los datos siguientes: nombre registrado del medicamento, nombre genérico del fármaco, nombre del laboratorio responsable, número de lote o partida del producto defectuoso, fecha de vencimiento y descripción exhaustiva del suceso observado.
- La presentación de la muestra del producto defectuoso para que los responsables verifiquen su calidad en condiciones óptimas de almacenamiento y conservación. Por ejemplo, los fármacos fotosensibles deben enviarse en un envase que los proteja de la luz; los que son sensibles a la temperatura deben conservarse en refrigeradores y transportarse en recipientes refrigerados.
- El número de unidades de la muestra de acuerdo con el tipo de análisis de control al que debe someterse, para conseguir que el ensayo tenga validez estadística. Cuando no se disponga de una muestra con la cantidad mínima establecida para su control, la autoridad sanitaria de control deberá obtener el medicamento sospechoso del laboratorio que lo fabrica.

Los servicios de salud que participan en un circuito de detección de defectos de calidad dispondrán de información para tomar precauciones con respecto a los productos defectuosos, y definir los criterios básicos y la metodología para aprobar la compra de las especialidades medicinales.

### **Difusión de la información**

La información obtenida de los protocolos de análisis del control de calidad de los medicamentos sospechosos debe remitirse a la fuente que notificó el defecto y, cuando el medicamento no cumpla con los requisitos de calidad establecidos, a las redes de farmacovigilancia del sistema nacional. Asimismo, el aviso debe publicarse en los boletines oficiales del gobierno y comunicarse a los organismos internacionales de salud pública para que la difundan en sus publicaciones especializadas. La información también puede publicarse en las páginas electrónicas de la red mundial INTERNET, según el ejemplo de la FDA de los Estados Unidos.

### **Aplicación de medidas reglamentarias**

En general, los países tienen definidos los procedimientos legales para retirar del mercado los medicamentos defectuosos. El programa de control de calidad de esos productos debe subrayar las

medidas reglamentarias que puede aplicar la autoridad nacional de salud pública (por ejemplo, el retiro de los lotes defectuosos del producto comercializado, la elaboración del mismo bajo control estricto, y la suspensión transitoria o definitiva de la elaboración del medicamento alterado).

En conclusión, un programa para detectar las fallas de calidad de los medicamentos comercializados que esté sustentado por el sistema nacional de farmacovigilancia permitirá registrar las denuncias sobre los medicamentos sospechosos, generar información y tomar las medidas necesarias para remediar el problema. Se logrará así concentrar esfuerzos y recursos en la tarea fundamental de velar por la salud de la población.

---

#### SYNOPSIS

#### **A program to detect defective drugs in the postmarketing period**

*Defective drugs have been found during the postmarketing phase in various countries, regardless of those nations' level of economic development. This paper proposes guidelines for a program to uncover drug defects in the postmarketing surveillance period. Such a program should be run by a center or service organized for that purpose within the framework of a national drug surveillance system.*

---

#### REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Hemoderivados: retiro del mercado por dudas sobre la idoneidad de los donantes (Francia). *Rev Panam Salud Publica* 1997; 2(4):281.
2. Organización Panamericana de la Salud. Mitoxantrona: retiro del mercado de varios lotes defectuosos (aviso) (Reino Unido). *Bol Oficina Sanit Panam* 1994; 117(4):345-346.
3. Organización Panamericana de la Salud, Fundación Panamericana para la Salud y la Educación (PAHEF). Medicinas genéricas: ¿se puede garantizar la calidad?. *Medicamentos y Terapéutica* 1997;1(16): 1-4.
4. Organización Panamericana de la Salud. Formulaciones de piritiona cínica de uso tópico (Skin-Cap<sup>®</sup>) que contiene clobetasol: suspensión de la venta (Bélgica, Dinamarca y Estados Unidos de América). *Rev Panam Salud Publica* 1998;3(1):47.
5. Organización Panamericana de la Salud. Programa MEDWatch: una innovación (Estados Unidos de América). *Bol Oficina Sanit Panam* 1994; 116(1):69.
6. World Health Organization. MedWatch: safety-related information disseminated via Internet, USA. *Pharmaceuticals Newsletter* 1997;5-6:15.