

Defectos de calidad en productos farmacéuticos comercializados en Cuba

Quality Defects in Pharmaceutical Products Marketed in Cuba

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

Ismary Alfonso Orta¹ <https://orcid.org/0000-0002-0694-7022>

Giset Jiménez López¹ <https://orcid.org/0000-0001-9103-7172>

Grethel Ortega Larrea¹ <https://orcid.org/0000-0002-9394-6617>

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

*Autor para la correspondencia: dianapr@cecmecmed.cu; dianapereda@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los defectos de calidad en productos farmacéuticos son variados y de causas diversas; según el riesgo a la salud humana se clasifican como clase I, II y III.

Objetivo: Caracterizar los defectos de calidad de productos farmacéuticos notificados a la Autoridad Reguladora Nacional y evaluar su posible asociación con la presencia de riesgo para la salud.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo de los defectos de calidad notificados en el período comprendido del 2009 al 2021. Se utilizó el odds ratio para evaluar la asociación entre la presencia de riesgo para la salud y cada uno de los defectos de calidad.

Resultados: Los defectos más notificados fueron los cambios en las características organolépticas y las mezclas, con predominio de las formas farmacéuticas estériles y los sólidos orales. El 47,8 % de los reportes proceden de

las droguerías, tienen mayor incidencia los medicamentos de producción nacional y los riesgos para la salud clase II. Se encontró asociación entre los defectos de calidad y la probabilidad de ocasionar riesgo para la salud.

Conclusiones: Los defectos de calidad mostraron características similares a las reportadas en el contexto internacional.

Palabras clave: productos farmacéuticos; defectos de calidad; incumplimiento; riesgo.

ABSTRACT

Introduction: Quality defects in pharmaceutical products are varied and of diverse causes; according to the risk to human health they are classified as class I, II and III.

Objective: To characterize the quality defects of pharmaceutical products reported to the National Regulatory Authority and to evaluate their possible association with the presence of health risk.

Methods: An observational, descriptive, cross-sectional and retrospective study of quality defects reported in the period from 2009 to 2021 was conducted. The odds ratio was used to evaluate the association between the presence of health risk and each of the quality defects.

Results: The most reported defects were changes in organoleptic characteristics and mixtures, with a predominance of sterile dosage forms and oral solids. The 47.8% of the reports came from drugstores, with a higher incidence of nationally produced drugs and class II health risks. An association was found between quality defects and the likelihood for causing health risk.

Conclusions: Quality defects showed similar characteristics to those reported in the international context.

Keywords: pharmaceutical products; quality defects; noncompliance; risk.

Recibido: 14/06/2022

Aprobado: 09/04/2023

Introducción

El uso de medicamentos defectuosos es un problema de salud pública poco investigado en todo el mundo. Estos productos no son falsos, falsificados ni fraudulentos, pero son de mala calidad y representan un riesgo significativo para los pacientes. En todo momento, los principales responsables de garantizar la disponibilidad de medicamentos de calidad, seguros y eficaces son los titulares de las autorizaciones de comercialización.^(1,2,3)

Los defectos de calidad (DC) son variados y de causas diversas, entre ellos se citan las alteraciones organolépticas (olor, sabor, color), los cambios en la solubilidad o viscosidad, alteraciones físicas (reblandecimiento, compactación) hasta formación de precipitados. Pueden presentarse en el envase primario (alteración de unidades/peso/volumen, defectos de hermeticidad o cierre, mezclas de productos y presencia de partículas), así como en el secundario (mezclas de material de envase, prospecto incorrecto o ausente, envase primario ausente o incompleto, problemas en el rotulado del lote o fecha de vencimiento y en la facturación).⁽⁴⁾

El término calidad se define en la Norma ISO 9000: 2015,⁽⁵⁾ como el grado en que un conjunto de características inherentes de un objeto cumple con los requisitos. En el caso de defecto se describe como no conformidad relativa a un uso previsto o especificado.⁽⁵⁾

El reglamento para la vigilancia de productos farmacéuticos de uso humano durante la comercialización, establece que un DC es el incumplimiento de especificaciones de calidad aprobadas en la autorización sanitaria para un medicamento de uso humano. Se clasifican según el riesgo a la salud humana como clase I, II y III. Por su parte el riesgo es la posibilidad o probabilidad de que pueda producirse un daño, generalmente nocivo, tras la exposición a un medicamento.⁽⁶⁾

Los DC clase I son los de mayor riesgo pues amenazan potencialmente la vida o pueden causar un riesgo grave a la salud (contaminación viral, microbiana o química, mezclas de productos o de fortalezas). Los errores de rotulación, las

mezclas de envase, así como los incumplimientos de especificaciones de calidad que pueden causar enfermedad o riesgo para la salud, son considerados DC clase II. Se clasifican como clase III aquellos que no representan un riesgo significativo para la salud, no afectan el producto intrínsecamente, pero demuestran incumplimiento de las buenas prácticas de fabricación (BPF), por ejemplo, los defectos en el empaque o envase secundario, los errores de loteado o de fecha de vencimiento.⁽⁶⁾

Con respecto a los medicamentos defectuosos con deficiencias en el proceso de fabricación, se han publicado informes aislados y se encuentra disponible por las autoridades reguladoras nacionales información sobre su retirada, pero la magnitud del problema en general no ha sido evaluada estadísticamente. Considerando lo anterior, el objetivo de este estudio fue caracterizar los defectos de calidad notificados a la Autoridad Reguladora Nacional (ARN) y evaluar la posible asociación entre los DC y la presencia de riesgo para la salud.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo de los DC notificados al Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) durante el período comprendido del 1.º de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2021, con alcance nacional. El universo del estudio estuvo compuesto por 787 notificaciones de DC.

Para la descripción de los DC se estudiaron las variables:

- Tipo de DC. Variable cualitativa nominal politómica. Se incluyeron las categorías de cambios en las características organolépticas, contaminación microbiana, baja dureza o consistencia, compactación de polvos, mezclas y otros.

- Forma farmacéutica. Variable cualitativa nominal politómica. Para facilitar su manejo e interpretación se agrupó por categorías en formas sólidas orales, formas líquidas no estériles, productos estériles y semisólidos.
- Origen del medicamento. Variable cualitativa nominal dicotómica. Se incluyeron las categorías de producto nacional y producto importado.
- Procedencia del reporte. Variable cualitativa nominal politómica. Se incluyeron las categorías de fabricante, droguería, farmacia comunitaria, hospital y paciente.
- Riesgo para la salud. Variable cualitativa nominal dicotómica. Se incluyeron las categorías sí y no.
- Clase de riesgo para la salud. Variable cualitativa ordinal. Se incluyeron las categorías de clase I, clase II y clase III.

Se utilizaron como fuentes de información la base de datos de notificaciones de la sección de vigilancia poscomercialización del CECMED y los expedientes de las investigaciones de las quejas. La base de datos contiene los campos de nombre, fortaleza y forma farmacéutica del producto involucrado, fabricante y situación notificada relativa al tipo de DC. La información registrada se consideró confiable, dada la calidad de la notificación y el acceso restringido para el ingreso y manejo de los datos. En los expedientes de investigación se consultó la procedencia del reporte y el análisis de riesgo realizado. **¡Error! Marcador no definido.**

Se emplearon herramientas de la estadística descriptiva como frecuencia y porcentaje que sirvieron para representar los diferentes DC y sus características. Se estudió la posible asociación entre los DC y la presencia de riesgo para la salud, para lo cual se utilizó el odds ratio (OR) como herramienta de la estadística inferencial ampliamente utilizada para expresar los resultados en estudios retrospectivos y transversales. Este estimador también se conoce como razón de probabilidades o razón de productos cruzados o razón de momios y no es más que el cociente entre la probabilidad de que ocurra un evento determinado y la probabilidad de que no ocurra ese evento.⁽⁷⁾

Para la estimación del OR se utilizó el paquete estadístico, del programa EPIDAT (software libre) versión 3.1, y se hallaron los intervalos de confianza (IC) del 95 %, en el cual un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. El valor nulo para el OR fue 1, por lo que una $OR = 1$ implicó que no existió asociación entre las dos categorías comparadas. Si $OR < 1$ se interpretó como que el evento fue menos frecuente en la variable de interés que si en la categoría de referencia el evento ocurriera por azar. En la medida que OR superó la unidad ($OR > 1$), la fortaleza en la asociación de las dos variables estudiadas se manifestó y debe ocupar un valor relativamente centrado en el IC, ya que valores alejados de IC disminuyen la verosimilitud de la relación entre las variables estudiadas.⁽⁸⁾

Resultados

El DC que predominó en los medicamentos notificados fue los cambios en las características organolépticas y el menos reportado, la contaminación microbiana (tabla 1).

Tabla 1 - Defectos de calidad de medicamentos notificados a la ARN cubana en el período 2009-2021

Tipo de defecto de calidad	Número	%
Cambios en las características organolépticas	425	54,0
Mezclas	147	18,7
Baja dureza o consistencia	56	7,1
Compactación de polvos	31	3,9
Contaminación microbiana	10	1,3
Otros	118	15,0
Total	787	100,0

En cuanto a las formas farmacéuticas, se encontró que los productos estériles y las formas sólidas orales fueron las más reportadas, representando el 44,5 % y 42,2 %, respectivamente del total de notificaciones (fig.).

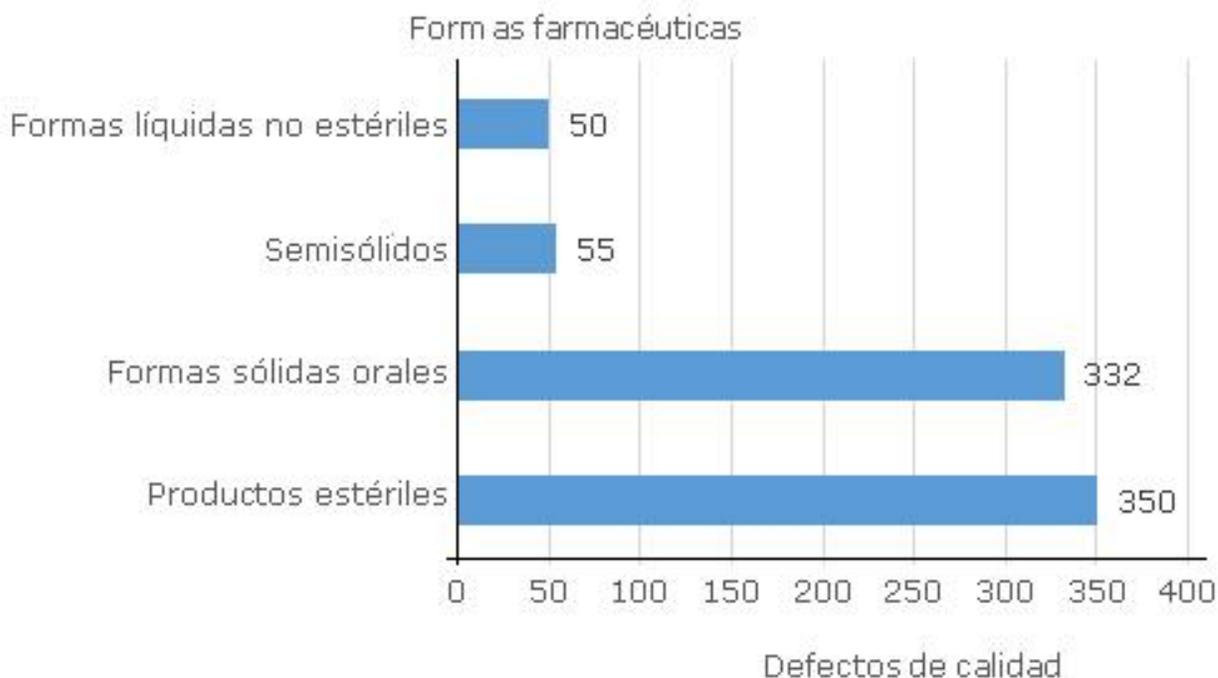


Fig. - Distribución de defectos de calidad según forma farmacéutica.

De acuerdo con el origen del medicamento se observó un predominio de los productos de fabricación nacional con 608 reportes, que representaron el 77,3 % del total de notificaciones.

En cuanto a la procedencia del reporte, en las droguerías se detectó el 47,8 % (376) de los DC, seguidos de las farmacias hospitalarias (23,4 %; 184), los pacientes (12,3 %; 97) y en las farmacias comunitarias se detectaron 94 DC (11,9 %). Se observó un bajo porcentaje de detección por parte de los fabricantes (4,6 %; 36).

Al evaluar la existencia de riesgo para la salud en los DC notificados se comprobó su presencia en 498, lo que representó el 63,3 % del total (tabla 2). En todos los defectos predominó la presencia de riesgo para la salud; se observaron los mayores porcentajes para la compactación de polvos, la baja dureza y la contaminación microbiana.

Tabla 2 - Defectos de calidad según presencia de riesgo para la salud

Defecto de calidad	Con riesgo para la salud		Sin riesgo para la salud		Total	
	Número	%	Número	%	Número	%
Cambios en las características organolépticas	254	59,8	171	40,2	425	100,0
Mezclas	84	57,1	63	42,9	147	100,0
Baja dureza o consistencia	45	80,4	11	19,6	56	100,0
Compactación de polvos	27	87,1	4	12,9	31	100,0
Contaminación microbiana	8	80,0	2	20,0	10	100,0
Otros	80	67,8	38	32,2	118	100,0
Total	498	63,3	289	36,7	787	100,0

Según se muestra en la tabla 3, en todos los DC predominaron los riesgos clase II con 71,1 % del total y en menor medida los de clase I. Con relación a la clase de riesgo III, los defectos categorizados como otros, la baja dureza y la compactación de polvos mostraron valores superiores con respecto al resto.

Tabla 3 - Defectos de calidad según clases de riesgo para la salud.

Defecto de calidad	Clases de riesgo						Total	
	Clase I		Clase II		Clase III		Número	%
	Número	%	Número	%	Número	%		
Cambios en las características organolépticas	-	-	199	78,3	55	21,7	254	100,0
Mezclas	2	2,4	61	72,6	21	25,0	84	100,0
Baja dureza	-	-	29	64,4	16	35,6	45	100,0
Compactación de polvos	-	-	18	66,7	9	33,3	27	100,0
Contaminación microbiana	2	25,0	6	75,0	-	-	8	100,0
Otros	1	1,3	41	51,3	38	47,4	80	100,0
Total	5	1,0	354	71,1	139	27,9	498	100,0

Al analizar la asociación entre los DC y la existencia de riesgo para la salud se identificó que la compactación de polvos fue 4,1 veces más probable de presentar riesgo para la salud (95 % IC 1,4-11,8) en comparación con el resto de los DC ($p =$

0,0050) (tabla 4). Asimismo, la baja dureza o consistencia fue 2,5 veces más probable de presentar riesgo para la salud (95 % IC 1,3-4,9) que los restantes defectos estudiados ($p = 0,0059$).

Tabla 4 - Asociación entre defecto de calidad y presencia de riesgo para la salud

Defecto de calidad	odds ratio	Intervalo de confianza (95,0 %)	<i>p</i>
Cambios en las características organolépticas	0,7	0,5-1,0	0,0267
Mezclas	0,7	0,5-1,0	0,0870
Baja dureza o consistencia	2,5	1,3-4,9	0,0059
Compactación de polvos	4,1	1,4-11,8	0,0050
Contaminación microbiana	2,3	0,5-11,1	0,2696
Otros	1,3	0,8-1,9	0,2694

Discusión

Los DC reportados al CECMED representaron la mayoría del total de investigaciones realizadas en el período evaluado.^(9,10) Otros países como Canadá, Reino Unido y Brasil presentaron comportamientos similares en cuanto al predominio de los DC sobre otras notificaciones.^(11,12)

Los cambios en las propiedades organolépticas (olor, sabor, color, apariencia, presencia de precipitado, moteaduras y pintas) pueden atribuirse al uso de materias primas provenientes de proveedores no confiables o no evaluados, problemas de estabilidad causados por inadecuadas condiciones de trasportación y almacenamiento, entre otras causas. En el caso de los inyectables pueden existir diversos contaminantes en forma de materia particulada no disuelta (fragmentos de vidrio, polvo, fibras de tela, entre otros), así como ocurrir fallos en los procesos de esterilización y liofilización que afectan la uniformidad en el color y la apariencia del lote en cuestión.⁽¹³⁾

Los problemas asociados a cambios en la apariencia física de los productos también fueron los más representativos en Tailandia (33,6 %).⁽¹⁴⁾ Similar comportamiento se identificó por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (ANMAT) siendo los DC más frecuentes los relativos a las características organolépticas y el material de envase.⁽¹⁵⁾ La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) encontró en 2019 que las alteraciones en la apariencia física y los errores en el etiquetado fueron los principales defectos notificados (33 % para cada categoría respectivamente).⁽¹⁶⁾

Las mezclas ocuparon el segundo lugar e incluyó las mezclas de producto, de etiquetas o envases. El principal origen de las mezclas tuvo lugar en las instalaciones de los fabricantes durante los procesos de envase y etiquetados de los productos, al sustituir métodos automáticos o semiautomáticos por procesos manuales y la cercanía entre líneas de envase sin la adecuada segregación física que provocaron confusiones entre productos aledaños.

No obstante, también se originaron en los proveedores de los materiales de envase con diseño de colores e imagen similares que impide identificar inequívocamente a un solo producto, unido a la existencia de deficiencias en los procesos de control y supervisión. En los canales de distribución mayoristas, se originan equivocaciones durante el fraccionamiento de unidades para el despacho de los productos hacia los diferentes niveles de comercialización. Las mezclas también pueden generarse por los propios pacientes al extraer los productos de sus envases originales y trasvasarlos hacia dispensadores diarios, comúnmente utilizados en la actualidad. Los resultados se corresponden con los publicados por *Alfonso* y otros⁽¹⁷⁾ en 2019, en los cuales las mezclas representaron el 19,3 %.

Con menor frecuencia de notificación estuvo la baja dureza o consistencia de tabletas (reblandecimiento, fragmentación), a consecuencia de problemas tecnológicos con el equipamiento, diferencias en las propiedades físicas entre materias primas de diferentes proveedores, el incumplimiento del flujo productivo en cuanto tiempo y cantidades de excipientes necesarios para obtener un producto consistente con los requerimientos de friabilidad y dureza.

La compactación de polvos se origina fundamentalmente por el uso de materias primas con contenido de agua por encima del valor especificado, así como por deficiencias en el sistema de envase/cierre utilizado para el medicamento, lo que favorece la exposición a la humedad ambiental y la consiguiente incorporación de agua al producto.

La contaminación microbiana se presentó principalmente en productos inyectables, aunque fueron de baja frecuencia de aparición, resultan los más preocupantes por el riesgo inminente para la salud humana. Diversos factores influyen en la calidad microbiológica de un producto farmacéutico, desde las materias primas y sistema envase/cierre utilizado, los sistemas de acondicionamiento de aire, de producción de agua de uso farmacéutico y vapor limpio, hasta la aptitud de las instalaciones, equipos y personal que realiza las operaciones.

Dentro de la categoría “otros” se agruparon los incumplimientos de especificaciones de calidad (valoración, disolución, uniformidad de dosis), errores de rotulado de lote y fecha de vencimiento, problemas en los materiales de envase primarios (obstruidos, fragmentados, defectos de hermeticidad o cierre) así como la variación en la cantidad de unidades, en el peso o el volumen del producto. Estos DC conllevan a fallos terapéuticos, propician el aumento de la resistencia a los antimicrobianos y en el caso de los rotulados erróneos a confusiones en cuanto a la identidad de los productos causantes de errores de administración en los pacientes, hospitalizaciones, graves consecuencias para la salud incluyendo la muerte. Los incumplimientos de especificaciones de calidad (valoración, disolución y uniformidad en contenido) son de los principales hallazgos de estudios realizados en África (23 %),⁽¹⁸⁾ Asia (40 %) y América del Sur (14,4 %).⁽¹⁹⁾

Los resultados en cuanto a las formas farmacéuticas fueron similares a los reportados por el Reino Unido y Brasil donde se registraron un 42 % y 41,4 %, respectivamente de prevalencia de las formulaciones inyectables con respecto al total.^(11,12) El reporte anual de 2018 de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA, por sus siglas en inglés) expuso que el 64 % de las formulaciones más afectadas fueron los productos

estériles y en segundo lugar las tabletas,⁽²⁰⁾ en el caso de los reportes de *Health Canada*, fueron los comprimidos.⁽¹¹⁾ En los cambios en las características organolépticas predominaron los productos estériles, seguidos de los sólidos orales. Las mezclas se detectaron en todas formas farmacéuticas, pero fueron más frecuentes en las tabletas.

La mayor notificación de DC relacionada con productos nacionales es un resultado esperado y obedece a que históricamente desde la creación del programa de sustitución de importaciones, la industria biotecnológica y farmacéutica cubana satisface en más de un 60 % las necesidades de los tratamientos requeridos para diversas enfermedades y constituye la mayor fuente de productos sanitarios comercializados en el país.⁽²¹⁾

Aunque el grado de afectación de los productos importados fue menor, la mayoría de estos provienen de mercados de riesgo tal como ha identificado la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁽²²⁾ Del análisis de los medicamentos defectuosos importados se identificó que predominaron los provenientes de Asia y el resto se originaron en igual proporción en productos fabricados en Europa y América Latina. Una fortaleza del Sistema de Vigilancia Poscomercialización (SVP) de Cuba es la detección temprana de los DC a nivel del distribuidor mayorista, mediante un sistema de inspección de las mercancías durante su recepción, almacenamiento y antes del despacho a los clientes, lo que constituye un filtro que dificulta el acceso a la cadena de suministro de gran parte de los medicamentos defectuosos, impide su distribución y evita el uso por los pacientes.⁽²³⁾ No obstante, esto evidencia una insuficiente capacidad de los fabricantes de identificar fallas antes de liberar los productos para su comercialización.

Es de resaltar el papel activo de los pacientes en la identificación de DC con el establecimiento de la Unidad de Información y Vigilancia de Medicamentos del CECMED.⁽²⁴⁾ Aunque los pacientes ocuparon el tercer lugar en los notificadores, se consideran reportes relevantes ya que evidencian que los productos defectuosos escaparon a todos los controles e inspecciones en los diferentes niveles de la cadena de suministro.

En Tailandia se identificó que la mayoría de las quejas provenían de los hospitales (67,3 %) y el menor porcentaje las informaron los fabricantes,⁽¹⁴⁾ lo cual coincide con este estudio. Al comparar los resultados de ARN cubana con otras homólogas se observó que en 2017 la ANMAT evaluó un total de 691 desvíos de calidad, de los cuales el 60 % tuvieron su origen de notificación en los propios laboratorios farmacéuticos y el resto se distribuyó entre los efectores periféricos y federales del sistema de vigilancia y los pacientes y profesionales del sector de la salud.⁽¹⁵⁾ Estos hallazgos difieren con los de Cuba y pudiera obedecer a diferencias organizacionales entre países. El Sistema Nacional de Salud (SNS) cubano posee principios fundamentales por su carácter estatal y social,⁽²⁵⁾ todas las instituciones que lo componen responden centralizadamente al gobierno y se cuenta con un único distribuidor mayorista con alcance nacional.⁽²⁶⁾

La presencia de riesgo para los cambios en las características organolépticas y las mezclas tuvo similar comportamiento. Las propiedades organolépticas pueden variar entre fabricantes e incluso, entre lotes de un mismo medicamento, lo que puede conllevar a que se notifique un defecto cuando en realidad no existe una afectación en la calidad de este. No obstante, la presencia de productos de degradación, impurezas, materia extraña proveniente de conexiones, tuberías y equipos de fabricación puede conducir a cambios en la apariencia física de los medicamentos y estos una vez administrados a los pacientes, provocan daños a la salud.

La presencia de riesgo en las mezclas viene dada porque este DC trae aparejado que se reciba un tratamiento o dosis equivocada. En dependencia de los grupos farmacológicos involucrados el escenario será más o menos favorable, desde la falla de efectividad en el tratamiento hasta la aparición de eventos adversos leves, moderados, graves e incluso conducir a la muerte.

La compactación de los polvos y la contaminación microbiana se presentaron mayoritariamente de productos estériles. La compactación puede asociarse a problemas de hermeticidad dado porque el sistema envase/cierre no constituye una barrera efectiva entre el medicamento y el medioambiente lo que puede dificultar la reconstitución del medicamento o propiciar la proliferación de

microorganismos. La contaminación microbiana es muy riesgosa pues supone la presencia de microorganismos por encima de límites establecidos o de especies que resultan patógenas para el hombre, su presencia conduce a graves consecuencias para la salud humana.⁽¹³⁾ El reblandecimiento o fragmentación de tabletas también representa riesgos a la salud humana ya que pueden conllevar a fracasos terapéuticos por entrega de dosis inferiores a las requeridas.

Los defectos categorizados como otros conducen a la existencia de riesgos para la salud humana, dados porque el medicamento no contiene la cantidad declarada de principio activo o existan dificultades con su liberación a partir de la forma farmacéutica, todo lo cual propicia la ocurrencia de fallos terapéuticos que en dependencia de la enfermedad inciden con mayor o menor importancia en la salud humana.

En un estudio realizado en el Reino Unido se identificó que para el 60,8 % de los defectos se emitieron alertas clase II y que los riesgos clase I fueron minoritarios.⁽²⁷⁾ Canadá también reporta que los riesgos tipo II prevalecieron en un 44 % seguidos del tipo III (38 %),⁽¹¹⁾ siendo similares a los mostrados en esta investigación. En tanto, según el informe anual publicado en 2019 por EMA, predominaron los tipo III con el 60 % y el resto se distribuyó en igual proporción entre las clases I y II.⁽¹⁶⁾

Los riesgos clase I relacionados con contaminación microbiana y mezclas de productos, están identificados por excelencia como los que amenazan y ponen en riesgo la vida de los pacientes.⁽⁶⁾ Estos hallazgos coinciden con los reportados por EMA en los que las mezclas fueron igualmente tipificadas como los principales defectos clase I.⁽¹⁶⁾

Un análisis detallado de los DC clase I encontrados identificó que las contaminaciones microbianas se presentaron en productos estériles inyectables (un genérico y un producto biológico). Las mezclas tipificadas como riesgo clase I fueron confusiones entre productos, ambos de la misma forma farmacéutica (tabletas). El DC categorizado como otros que conllevó a la identificación de riesgo clase I se relacionó con problemas en el sellado y fragilidad en el material de envase de un producto inyectable, que influyó negativamente en la garantía de

esterilidad del medicamento. Como es conocido el vidrio es muy utilizado para contener productos farmacéuticos, sin embargo, poseen una elevada fragilidad lo que dificulta su manejo, transporte y almacenamiento.

Excepto la contaminación microbiana todos los DC conllevaron a la identificación de riesgos clase III (errores de rotulado de lote y fecha de vencimiento, envases secundarios defectuosos, variación en la cantidad de unidades del producto). Estos no representaron problemas para la salud humana ya que la calidad intrínseca del producto no se afectó, pero evidenciaron incumplimientos de las normativas vigentes relacionadas con la fabricación de estos.

La gravedad del riesgo dado por el consumo de medicamentos defectuosos depende de varios factores: el tipo de DC, el producto involucrado, la vía de administración, la población a la cual está destinado, además del alcance en la distribución y cantidad de producto afectado.

Se encontró asociación con significación estadística entre la compactación de los polvos y la presencia de riesgo para la salud, pero dado que el valor de OR se encontró alejado del valor central del IC, la verosimilitud de esta asociación fue limitada y deben estudiarse estas variables en un escenario mayor. No obstante, esta asociación responde a que este defecto se presentó mayoritariamente en productos estériles con implicaciones clínicas significativas. Para la baja dureza o consistencia (tabletas), también se observó asociación con la presencia de riesgo para la salud. Clínicamente este defecto conduce a fallos en los regímenes de tratamiento por pérdida de fracciones de dosis, ocasiona fallas de efectividad y reacciones adversas por sobredosis. El valor de OR obtenido para la contaminación microbiana mostró asociación con la presencia de riesgo a la salud, pero al IC incluir al uno, no es estadísticamente significativa, pero tiene marcado impacto en la salud humana. Los restantes DC no mostraron una asociación estadísticamente significativa.

Se concluye que los defectos de calidad mostraron características similares a las reportadas en el contexto internacional. Desde la fabricación y durante todo el ciclo de vida útil de un producto farmacéutico se requieren la identificación y adopción

de medidas de minimización de riesgos encaminadas a reducir la comercialización de medicamentos defectuosos y evitar su impacto en la salud pública.

Referencias bibliográficas

1. Sardella M, Belcher G, Lungu C, Ignoni T, Camisa M, Stenver DI, *et al.* Monitoring the manufacturing and quality of medicines: a fundamental task of pharmacovigilance. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2021. DOI: [10.1177/20420986211038436](https://doi.org/10.1177/20420986211038436)
2. Mohs RC, Greig NH. Drug discovery and development: Role of basic biological research. 2017 *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2017;3:651-57. DOI: [10.1016/j.trci.2017.10.005](https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.10.005)
3. Bolaños R, Bond K, Child R, Coto JV, Cummings R, Dellepiane N, *et al.* Mejora de la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos en la Región de las Américas. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2016 [acceso 05/04/2022];39(5):314-5. Disponible en: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28517/v39n5a18_314-315.pdf?sequence=1
4. Trippe ZA, Brendani B, Meier C, Lewis D. Identification of substandard medicines via disproportionality analysis of individual case safety reports. *Drug Safety* 2017;40(4): 293–303. DOI: [10.1007/s40264-016-0499-5](https://doi.org/10.1007/s40264-016-0499-5) PMID: 28130773
5. Oficina Nacional de Normalización (ONN) NC-ISO 9000:2015. *Sistemas de Gestión de la Calidad. Fundamentos y Vocabulario*. 3ra edición. Octubre 2015.
6. CECMED. Reglamento para la vigilancia de productos farmacéuticos de uso humano durante la comercialización. Resolución 69/2019. La Habana: CECMED; 2019 [acceso 06/04/2022]. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/reglamentacion/aprobadas/resolucion-cecmecmed-no-692019-reglamento-vigilancia-productos-farmaceuticos>
7. Tamargo T, Gutiérrez A, Quesada S, López N, Hidalgo T. Algunas consideraciones sobre aplicación, cálculo e interpretación de odds ratio y riesgo relativo. *Revista*

- Cubana de Medicina. 2019 [acceso 31/03/2022];58(3):e497. Disponible en: <http://www.revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/497>
8. Cerda J, Vera C, Rada G. Odds Ratio: aspectos teóricos y prácticos. Revista Médica Chile. 2013;141(10):1329-35. DOI:[10.4067/S0034-98872013001000014](https://doi.org/10.4067/S0034-98872013001000014)
9. CECMED. Reporte Anual. La Habana: CECMED; 2018 [acceso 31/05/2020]. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/publicaciones/reportes-anuales>
10. Pereda D, Ortega G, Barbán D, Hevia RB. Comportamiento de las retiradas de medicamentos defectuosos del mercado en Cuba. 2009-2014. Anuario Científico CECMED. 2015 [acceso 31/03/2020];13:13-7. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/publicaciones/anuario>
11. Almuzaini T, Sammons H, Choonara I. Quality of medicines in Canada: a retrospective review of risk communication documents (2005–2013). BMJ Open. 2014;4:e006088. DOI: [10.1136/bmjopen-2014-006088](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006088)
12. Visacri M, Madeira C, Shibata M, Granja S, Marvialva M, Gava P. Adverse Drug Reactions and quality deviations monitored by spontaneous reports. Saudi Pharmaceutical Journal. 2015;23 (2):130-37. DOI: [10.1016/j.jsps.2014.06.008](https://doi.org/10.1016/j.jsps.2014.06.008)
13. Amela J, Beaus R. Problemas tecnológicos en la fabricación de formas farmacéuticas estériles líquidas: Soluciones, suspensiones parenterales y colirios. En: Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos. Ramon SM editor. Universidad de Barcelona; 2015 p. 211-330.
14. Ongoagchai S, Rashid H, Sakamoto J. Factors Affecting Drug Quality Problems in Thailand. The Quality Assurance Journal. 2011;14:9-17. DOI: [10.1002/qaj.484](https://doi.org/10.1002/qaj.484)
15. ANMAT Informe Anual. Departamento de Farmacovigilancia. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica. 2017 [acceso 31/05/2022]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/informesanuales>
16. EMA Annual Report 2019. Chapter 2: Key figures in 2019: Inspections and Compliance. March 2020. [acceso 31/05/2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/annual-reports-work-programmes>
17. Alfonso B. Caracterización de las fallas de calidad relacionadas con mezclas en productos farmacéuticos. Cuba. [Tesis presentada en opción al título de Máster

en Ciencias en Tecnología y Control de Medicamentos]. [La Habana]: IFAL-UH, 2019.

18. Lehmann A, Katerere DR, Dressman J. Drug Quality in South Africa: A Field Test. *J Pharm Sci.* 2018;107(10):2720-30. DOI: [10.1016/j.xphs.2018.06.012](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.06.012)

19. Hajjou M, Krech L, Lane-Barlow C, Roth L, Pribluda VS, Phanouvong S, *et al.* Monitoring the Quality of Medicines: Results from Africa, Asia, and South America. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2015;92(Suppl 6):68–74. DOI: [10.4269/ajtmh.14-0535](https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0535)

20. FDA. Report on the state of pharmaceutical quality. Center for drug evaluation and research office of pharmaceutical quality. 2018 [acceso 31/05/2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/office-pharmaceutical-quality>

21. MINSAP. Cuadro básico de medicamentos. Dirección de Medicamentos y Tecnologías Médicas. 2019 [acceso 05/04/2022]. Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/pdvedado/files/2019/02/Cuadro-básico-de-medicamentos-2019.pdf>.

22. WHO Global Surveillance and Monitoring System for Substandard and Falsified Medical Products. 2018 [acceso 31/05/2022]. Disponible en: http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/GSMS_Report.pdf

23. Hernández M, Hernández Y, Feitó M, Machado MO. Desarrollo de un método de recepción por pesaje en la Droguería Cienfuegos. *Rev Cubana Farm.* 2019 [acceso 31/05/2022];52(2):1-18. Disponible en: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/350>

24. Hevia RB, Mederos A, Robaina R, Hernández A. Unidad de información y vigilancia de medicamentos como herramienta de la vigilancia de productos sanitarios. *Anuario Científico CECMED.* 2017 [acceso 29/03/2022];15:29-33. Disponible en: <http://www.cecmecmed.cu/publicaciones/anuario>

25. Remond R, Lopes I, Leyva C, González R, Noya L, González A. Análisis de la red de farmacias y la distribución de medicamentos en La Habana. *Revista Cubana de Administración Pública y Empresarial.* 2020 [acceso 29/03/2022];4(1):91-105. Disponible en: <https://apye.esceg.cu/index.php/apye/article/view/104>

26. López T; Acevedo AJ, Peña C. La cadena de suministro de medicamentos en Cuba. Cuadernos Latinoamericanos de Administración. 2019 [acceso 31/05/2022];XVI(28). Disponible en:

<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=409659500004>

27. Almuzaini T, Sammons H, Choonara I. Substandard and falsified medicines in the UK: a retrospective review of drug alerts (2001–2011). BMJ Open. 2013;3:e002924. DOI:[10.1136/bmjopen-2013-002924](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002924)

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Diana Pereda Rodríguez, Ismary Alfonso Orta.

Curación de datos: Diana Pereda Rodríguez, Grethel Ortega Larrea.

Análisis formal: Diana Pereda Rodríguez, Giset Jiménez López.

Investigación: Diana Pereda Rodríguez, Grethel Ortega Larrea.

Metodología: Diana Pereda Rodríguez, Ismary Alfonso Orta.

Supervisión: Diana Pereda Rodríguez, Ismary Alfonso Orta.

Visualización: Diana Pereda Rodríguez, Grethel Ortega Larrea.

Redacción-borrador original: Diana Pereda Rodríguez, Ismary Alfonso Orta, Giset Jiménez López.

Redacción-revisión y edición: Diana Pereda Rodríguez, Ismary Alfonso Orta, Giset Jiménez López, Grethel Ortega Larrea.