

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE FARMACIA



TÍTULO:

**ANÁLISIS DE LAS ALERTAS SANITARIAS RELACIONADAS CON LA
FALSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS NATURALES, Y SU
IMPORTANCIA EN EL CONTROL DE ESTOS PRODUCTOS POR PARTE DEL
MINISTERIO DE SALUD DE COSTA RICA, DURANTE EL I CUATRIMESTRE
DEL 2023**

Nombre de la sustentante:

Wendy Yuliana Arias Solano

Tutor:

Brayan Murillo Castillo

Año 2023

Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia

I. Resumen

Introducción. El aumento de la incidencia por no detectar a tiempo los medicamentos y productos naturales falsificados antes de que se comercialicen dichos productos, puede ser una deficiencia en la regulación de estos productos, ya que las alertas sanitarias ponen claramente en un estado de atención integral su conocimiento para preestablecer la atención a los medicamentos y productos naturales que pueden estar siendo introducidos en el país. Por este motivo, se define la clasificación de los productos medicamentosos falsificados de acuerdo con lo establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Conjuntamente, analizando la problemática de la falsificación de medicamentos a nivel nacional en función del grupo farmacológico, forma farmacéutica, incidencia histórica y distribución de eventos por provincia, es posible distinguir las consecuencias que pueden trascender a nivel de seguridad, toxicidad, eficacia y afectación a los diversos sistemas de salud, farmacias comunitarias y compañías farmacéuticas, debido a la falsificación de medicamentos y productos naturales en el país.

Objetivo. Analizar las alertas sanitarias relacionadas con la falsificación de medicamentos y productos naturales, y su importancia en el control de estos productos por parte del Ministerio de Salud de Costa Rica, durante el I cuatrimestre del 2023. **Metodología.** Se realizó un tipo investigación básica, con un enfoque mixto, no experimental. Para la recolección de datos se utilizó como recurso el portal del Ministerio de Salud de Costa Rica, para extraer las alertas sanitarias reportadas durante el periodo 2009 – 2022; además, se integraron en el motor de búsqueda Google Académico y en bases de datos SciELO, PubMed, Redalyc, Elsevier, Dialnet, Kimuk, y Science Direct, desde donde se obtuvo la información sustentable para complementar los objetivos. Además, se usaron los operadores booleanos, que son herramientas para la búsqueda de información científica, los cuales son “or, not, and”, empleando las siguientes palabras clave: “productos médicos falsificados y subestándar”, “productos naturales o medicamentos falsificados o adulterados”, “calidad subestándar o de baja calidad”, “subdosificación”, “sobredosificación”, “toxicidad” e “intoxicación de acuerdo a cada grupo farmacológico”. **Resultados.** La OMS define los medicamentos falsificados como “Productos Médicos Falsificados”, y menciona que “son productos médicos que tergiversan deliberada o fraudulentamente su identidad, composición u origen”. Además, para el 2021 la OMS deduce que el 10% de los productos del mercado farmacéutico global derivan de medicamentos falsificados. Con base en las alertas sanitarias emitidas por el Ministerio de Salud de Costa Rica

(MINSA), se reportaron 86 crímenes farmacéuticos disponibles a partir del año 2009 al 2022, de los cuales, 46 eventos son productos naturales sin registro sanitario que representan la mayoría de las alertas sanitarias detectadas por el MINSA; se destacan, entre ellos, casos que, además de no contar con la debida autorización para su comercialización, se encontraban adulterados con otros tipos de principios activos o ingredientes no declarados en la etiqueta y promocionados la mayoría para mejorar el desempeño sexual. En relación con el grupo farmacológico, se detectaron 17 tipos, que, de los 28 casos de medicamentos falsificados encontrados, la mayor cantidad de eventos se inclinan a el grupo de urológicos en un total de siete casos, seguido de los AINEs, con un total de tres casos; seguidamente, las vitaminas (B1-B6-B12), los agentes adrenérgicos – dopaminérgicos y los progestágenos – estrógenos con un total de dos eventos cada uno. Los sucesos abarcan las categorías A, B, C, D, G, H, J, M de la clasificación anatómica terapéutica (ATC) de la OMS e implicados a la falsificación, los principales fármacos involucrados en orden descendente según su patología pertenecen al sistema genitourinario – hormonas sexuales, tracto alimentario – metabolismo, sistema músculo – esquelético y el sistema cardiovascular. Por consiguiente, se puede deducir que Heredia y Puntarenas son las provincias donde más casos se han reportado, sin tomar en consideración los casos no indicados. **Conclusiones.** La formulación de los productos médicos falsificados puede o no incluir la dosis terapéutica adecuada, contener o no el principio activo indicado en la etiqueta, además de otros excipientes que pueden ser tóxicos. En comparación con hace cinco años, la cantidad de casos de fármacos sin registro sanitario se mantiene, y con respecto a los medicamentos falsificados y productos naturales sin registro sanitario, hubo una disminución de un 25%; sin embargo, no se han realizado registros de productos naturales falsificados desde el 2017. El aumento de medicamentos de mala calidad, así como tratamiento de enfermedades infecciosas que pueden llegar a generar resistencia, también generan ineficacia, y la seguridad del paciente se pone en riesgo al desconocimiento de este tipo de productos. Conjuntamente, las compañías farmacéuticas deben invertir sustancialmente recursos para combatir contra la falsificación de sus productos, generándoles gastos no estimados; así como pueden perder credulidad cuando un producto de ellos se expone al no generar seguridad y eficacia.

IV. Tabla de contenidos

II. Agradecimientos	IV
III. Dedicatoria.....	V
V. Lista de tablas	IX
VI. Lista de figuras	X
VII. Lista de gráficos	XI
CAPÍTULO I– INTRODUCCIÓN.....	12
1.1 Introducción	13
1.2 Planteamiento del Problema	14
1.3 Objetivos.....	15
1.3.1 Objetivo General	15
1.3.2 Objetivos Específicos	15
1.4 Justificación	16
1.5 Antecedentes.....	19
1.5.1 Antecedentes Históricos.....	19
1.5.2 Antecedentes Internacionales.....	20
1.5.3 Antecedentes Nacionales.....	22
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO	23
2.1 Agencias Sanitarias Reguladoras.....	24
2.1.1 Organización Mundial de la Salud	24
2.1.2 Ministerio de Salud de Costa Rica.....	25
2.2 Salud Pública	26
2.3 Sistemas de Salud	27
2.3.1 Industria Farmacéutica	27
2.3.2 Farmacias Comunitarias.....	28

2.3.3 Afectación en los Diversos Sistemas de Salud.....	28
2.4 Medicamentos.....	29
2.4.1 Medicamentos de Origen Natural	29
2.4.2 Medicamento Falsificado	30
2.4.3 Medicamentos OTC / Restringidos	33
2.4.4 Grupos Farmacológicos y su Clasificación.....	34
2.5 Regulación de los medicamentos y productos naturales	36
2.5.1 Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA).....	36
2.5.2 Registro Sanitario.....	49
2.5.3 Riesgos para la Salud si no se Cuenta con la Regulación de los Medicamentos	52
2.6 Seguridad Medicamentosa.....	53
2.6.1 Identificación de Medicamentos Falsificados	55
2.7 Comercio Ilícito de Productos Farmacéuticos y Productos Naturales.....	56
CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO	58
3.1 Tipo de Investigación (Tipo, Alcance y Enfoque).....	59
3.2 Fuentes de Información	60
3.2.1 Primarias.....	60
3.2.2 Secundarias.....	61
3.3 Criterios de Búsqueda de la Información.....	61
3.4 Criterios de Inclusión y Exclusión.....	63
3.5 Análisis de la Información	63
3.6 Clasificación de la Información según Niveles de Evidencia.....	65
CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	67
4.1 Resultados del Objetivo N° 1.	
Clasificación de los Productos Medicamentosos Falsificados de Acuerdo con lo Establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS)	68

4.2 Resultado Objetivo N°2.	
Reportes de Alertas Sanitarias sobre Eventos Relacionados a la Falsificación de los Medicamentos y Productos Naturales en Costa Rica	72
4.3 Resultados de Objetivo N° 3.	
Problemática de la Falsificación de Medicamentos a Nivel Nacional en Función del Grupo Farmacológico, Forma Farmacéutica, Incidencia Histórica y Distribución de Eventos por Provincia	78
4.3.1 En Función del Grupo Farmacológico	79
4.3.2 En Función de la Forma Farmacéutica.....	83
4.3.3 En función de Incidencia Histórica y Distribución de Eventos por Provincia.....	86
4.4 Resultados Objetivo N.º 4.	
Distinguir las Consecuencias a Nivel de Seguridad, Toxicidad, Eficacia, y Afectación a los Sistemas de Salud, Farmacias Comunitarias y Compañías Farmacéuticas Debido a la Falsificación de Medicamentos en el País	93
4.4.1 Consecuencias a Nivel de Seguridad, Toxicología y Eficacia según el Grupo Farmacológico con Productos Falsificados.....	93
4.4.2 Medicamentos Falsificados con Placebos o Ausencia de Principio Activo y con Presencia de Sustancias Tóxicas	118
4.4.3 Afectación a los Sistemas de Salud, Farmacias Comunitarias y Compañías Farmacéuticas.....	120
CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	122
5.1 Conclusiones.....	123
5.2 Recomendaciones	127
CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	130
CAPÍTULO VII- ANEXOS	146
Anexo 1. Clasificación de los artículos consultados según nivel de evidencia.	147

V. Lista de tablas

Tabla 1. Distribución de los grupos principales en el sistema ATC.....	35
Tabla 2. Clasificación RTCA 11.03.42.07 para el cumplimiento de BPM.	37
Tabla 3. Organización y personal	38
Tabla 4. Responsabilidades del personal.....	39
Tabla 5. Garantía de calidad.	45
Tabla 6. Criterios de búsqueda utilizados, según objetivos.....	61
Tabla 7. Criterios de exclusión e inclusión para la selección de artículos.	63
Tabla 8. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia.....	66
Tabla 9. Cantidad de eventos reportados casas comerciales involucradas de los medicamentos y productos naturales falsificados en el periodo enero 2009-diciembre 2022.	75
Tabla 10. Cantidad de eventos reportados según modalidad de venta de los medicamentos y productos naturales falsificados en el periodo enero 2009-diciembre 2022.	77
Tabla 11. Cantidad de eventos reportados según grupo farmacológico de los medicamentos y productos naturales falsificados en el periodo enero 2009-diciembre 2022.	79
Tabla 12. Cantidad de eventos reportados según patología presentada para los medicamentos y productos naturales falsificados en el periodo enero 2009-diciembre 2022.	81

VI. Lista de figuras

Figura 1. Evidencia de ampolla y envase secundario de Neurobión falso.	76
Figura 2. Evidencia de comparación entre el vial falso (lado izquierdo) y el Rocephin original (lado derecho).	77
Figura 3. Evidencia de comparación entre blíster de Norgylen original (arriba) y el producto falso (abajo).	78
Figura 4. Evidencia de comparación entre comprimidos de Zaldiar original (izquierda) y el producto falso (derecha).	79
Figura 5. Evidencia de comparación entre Voltaren original y el producto falso.	92
Figura 6. Potencial gastrotóxico de los AINEs	85
Figura 7. Riesgos vs afinidad de los fármacos por las isoformas de la COX.	86

VII. Lista de gráficos

Gráfico 1. Cantidad de eventos reportados según el año publicado en el periodo enero 2009 - diciembre 2022.	72
Gráfico 2. Cantidad de eventos reportados según Clasificación Anatómica Terapéutica de los medicamentos y productos naturales falsificados en el periodo enero 2009 - diciembre 2022.	82
Gráfico 3. Cantidad de eventos reportados según forma farmacéutica de los medicamentos y productos naturales falsificados en el periodo enero 2009 - diciembre 2022.	842
Gráfico 4. Cantidad de eventos reportados según distribución de eventos por provincia en el periodo enero 2009 - diciembre 2022.....	86

CAPÍTULO I– INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

La investigación presente busca analizar las alertas sanitarias relacionadas con la falsificación de medicamentos y productos naturales, demostrando la importancia del control de estos productos por parte del Ministerio de Salud de Costa Rica, para la visualización de la problemática nacional en materia de seguridad terapéutica por concepto de falsificación durante el año 2023.

Se presentan objetivos que definen claramente la clasificación de los productos medicamentosos falsificados de acuerdo con lo establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El estudio se hará examinando los reportes de alertas sanitarias sobre eventos relacionados con la falsificación de los medicamentos y productos naturales en Costa Rica, analizando la problemática de la falsificación de medicamentos a nivel nacional en función del grupo farmacológico, la forma farmacéutica, la incidencia histórica y la distribución de eventos por provincia; distinguiendo las consecuencias que pueden trascender a nivel de seguridad, toxicidad, eficacia, y afectación a los diversos sistemas de salud, farmacias comunitarias y compañías farmacéuticas debido a la falsificación de medicamentos y productos naturales en el país.

Se requiere investigar la cantidad de alertas sanitarias que se presentaron a partir del año 2009 y su recurrencia, así como el tipo de medicamento o producto natural que presentan dichos sucesos, por lo cual la investigación es cuantitativa; y cualitativa debido a que se requiere investigar qué consecuencias ha traído a los diversos sistemas de salud y los efectos adversos farmacológicos, y demás ocurridos en materia de seguridad terapéutica en la población en general.

El aumento de la incidencia por no detectar a tiempo los medicamentos y productos naturales falsificados antes de que se comercialicen dichos productos puede ser una deficiencia sobre la regulación de estos productos. Se deben buscar soluciones para que el control por parte del Ministerio de Salud sea aún más eficaz y no se abra una ventana a la venta de medicamentos y productos naturales falsificados.

1.2 Planteamiento del Problema

La comercialización de los medicamentos y productos naturales tiene un gran impacto a nivel económico, así como en la salud en general. Además de ser un bien social que debe llegar a ser eficaz, seguro y llegar a tiempo a cualquier ser humano, también es un bien comercial, que se caracteriza la competencia dependiente de estos productos, clasificándose en el 2006 como el sexto rubro más importante en el comercio mundial¹.

Como con muchos otros productos, existe cierto grupo de índole sospechoso que se aprovecha para comercializar productos no aceptables para la sociedad, hállese de medicamentos o productos naturales que no cuentan con certificado de calidad, o hállese de sello de garantía para que pueda ser administrado a un ser humano, y que, como consecuencia de ello, puede causarle hasta la muerte, ya sea por intoxicación o que sus efectos terapéuticos no sean los deseados, o que sean nulos, provocando así un problema de salud pública.

Las alertas sanitarias ponen claramente en un estado de atención integral su conocimiento para preestablecer la atención a los medicamentos y productos naturales que pueden estar siendo introducidos a la población, ya que es de esperarse que los farmacéuticos en dichos campos no reconozcan cuáles pueden ser falsificados, puesto que ellos tienen completa confianza en las cadenas y en los diferentes entes que los distribuyen. He aquí donde radica el interés por conocer cómo dichas empresas revisan los productos para que esto no ocurra, y del por qué ocurre si ya pasaron por el control de calidad.

Más allá del control de calidad que tienen las diferentes empresas farmacéuticas, se esconde quién puede estar involucrado en esta falsificación, qué hacen para que no se detecte fácilmente y se encuentra el traspié días después de que salgan al mercado.

Se debe dar importancia a este tipo de circunstancias en Costa Rica, así como empoderar al paciente para obtener sus medicamentos en lugares reconocidos y autorizados por el Ministerio de Salud, ya que, además de incurrir en el acto ilícito de la compra de medicamento o de interés sanitario, se debe dar cuenta del riesgo que compete no solo para su salud, también lo que conlleva la post atención médica en clínica u hospital, económica y socialmente hablando.

Además de la problemática de los aspectos económicos en los que se incurre por la circulación de millones de unidades de medicamentos ilícitos, se tienen los efectos ocasionados en la salud, que conllevan a una serie de aspectos tales como la no presencia del principio activo como tal, y si se presenta, que sea de una concentración menor e incluso mayor de la reportada, y que presente otras sustancias perjudiciales, que no permitan la acción terapéutica que se requiere, presentando efectos no deseados, como toxicidad.

Por otra parte, se presenta la manera en que la población incurre en la compra de esos productos ilícitos de manera no convencional, con tal de obtener sus tratamientos, y esto puede darse debido al desabastecimiento o productos muy restringidos por el Ministerio de Salud.

En lo que respecta a los productos que más tengan dicha problemática, se pueden encontrar los que se encuentran con un precio muy alto en el mercado, así como los que presenten una alta demanda. Dichos aspectos pueden considerarse para la elaboración y comercialización de los medicamentos y productos naturales falsificados.

Lo anterior enuncia la pregunta de la investigación, de la limitación temática: ¿Cuál es la importancia del análisis de las alertas sanitarias relacionadas con la falsificación de medicamentos y productos naturales, para el control de estos productos por parte del Ministerio de Salud de Costa Rica, durante el I cuatrimestre del 2023?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

Analizar las alertas sanitarias relacionadas con la falsificación de medicamentos y productos naturales, y su importancia en el control de estos productos por parte del Ministerio de Salud de Costa Rica, durante el I cuatrimestre del 2023.

1.3.2 Objetivos Específicos

1.3.2.1 Definir la clasificación de los productos medicamentosos falsificados de acuerdo con lo establecido por la Organización Mundial de la Salud.

1.3.2.2 Examinar los reportes de alertas sanitarias sobre eventos relacionados con la falsificación de los medicamentos y productos naturales en Costa Rica.

1.3.2.3 Identificar la problemática de la falsificación de medicamentos a nivel nacional en función del grupo farmacológico, forma farmacéutica, incidencia histórica y distribución de eventos por provincia.

1.3.2.4 Distinguir las consecuencias a nivel de seguridad, toxicidad, eficacia, y afectación a los sistemas de salud, farmacias comunitarias y compañías farmacéuticas, debido a la falsificación de medicamentos en el país.

1.4 Justificación

El conocimiento y la enseñanza de los métodos y los procedimientos adecuados para la detección de medicamentos falsificados urge a nivel internacional, para crear una guía dinámica y así poder tomar decisiones en el momento cuando se recogen muestras, lo que lograría asegurar una comunicación oportuna en los diferentes entes reguladores, así como una debida capacitación².

En el 2017, una operación denominada PANGEA, dirigida por la INTERPOL, decomisó en Costa Rica un poco más de 312 millones en unidades de producto, incurriendo las siguientes anormalidades:

La falta de registro sanitario o con registro caducado o falso, falta de datos básicos en etiquetado, vencidos, deteriorados, dudosa procedencia, ingresados de contrabando; además se menciona que en Costa Rica se ha publicado un total de 64 alertas entre el 2009 y 2019, datos relevantes como son 20 de presencia de circulación de medicamentos falsificados y 44 son de productos sin registro sanitario aprobado por el Ministerio de Salud de Costa Rica, los eventos dados en su mayoría son de vitaminas, antibióticos y anticoncepción³.

Por lo tanto, una fuerte cadena profesional puede evitar las amenazas que hay para la seguridad sanitaria mundial que radica en “el comercio y uso de medicamentos falsificados potencialmente tóxicos o sencillamente inefectivos... y afectan tanto a países en vías de

desarrollo como a países industrializados. Por este motivo, los medicamentos falsificados carecen de las necesarias garantías de calidad, seguridad y eficacia”⁴.

Es de gran importancia captar e investigar los medicamentos con una presentación alterada, y también tener guías con los diversos sistemas de salud, con tal de prevenir situaciones adversas; por ejemplo, hubo en un caso dado en un área de África central, donde se encontraron tabletas de Diazepam que no contenía en realidad ese principio activo, sino el de Haloperidol, que dudosamente causaron un gran brote de reacciones distónicas, tratándose de medicamentos falsificados, mal etiquetados de manera intencional⁵.

En los países subdesarrollados los más falsificados son medicamentos de tipo antibióticos, antipalúdicos o antirretrovirales. Las cifras de comercialización de medicamentos ilícitos pueden llegar a ser de hasta un 50%; mientras que, en los países desarrollados la venta de éstos se realiza principalmente vía internet, y son cifras más reducidas. Los medicamentos que con los que se trafica en estos países suelen ser esteroides, adelgazantes, abortivos, medicamentos para paliar la disfunción eréctil o antidepresivos. Para combatir este problema se han desarrollado tanto campañas informativas, como Reales Decretos y Directivas que impidan su comercialización. En los últimos años, ha habido un incremento de la venta de medicamentos ilegales por lo que también se ha realizado un recrudescimiento del Código Penal en el 2015⁶.

Se estima que el uso de medicamentos falsificados produce un millón de muertes al año debido principalmente a que el paciente no recibe el tratamiento adecuado o bien pueden producir efectos tóxicos. Algunos casos sobre las consecuencias del tráfico ilegal de medicamentos en la salud humana muestran que el riesgo de tomar medicamentos falsificados expuestos a sustancias tóxicas no es tan hipotético. Por ejemplo, se han producido algunos episodios graves de intoxicación masiva por etilenglicol. En 2008/2009, 84 niños nigerianos y 219 personas en Panamá. En este último caso, las autoridades locales y la OMS indicaron que estas 219 personas eran sólo una mínima parte del marco total, considerablemente más trágico⁷.

Puede que el problema de los productos falsificados sea llanamente que no hagan su efecto farmacoterapéutico, y no se vea lo comprometido que puede arraigar la salud de alguna persona que lo necesite en realidad para poder vivir.

... por ejemplo, de la presencia de paracetamol en los medicamentos antimaláricos falsificados que bajan la fiebre, pero son totalmente ineficaces contra el Plasmodium, el agente patógeno que causa la malaria. El resultado es que la enfermedad no tratada avanza y el estado de los pacientes empeora, terminando, en algunos casos, en su muerte⁷.

África, América Central y Sudamérica son los países con una muy elevada incidencia de tráfico ilegal de medicamentos o falsificaciones de estos, las cuales superan al 20%:

Cuando analizamos los riesgos de esta forma de criminalidad, debemos diferenciar entre los riesgos directos y los riesgos indirectos. Entre los riesgos directos podemos señalar que la falsificación de un excipiente o de un principio activo de un medicamento ha ocasionado la muerte de numerosos pacientes, como ocurrió en EEUU en 2008, en que una heparina adulterada con Condroitin sulfato sobresulfatado causó al menos 81 muertos, por lo que se puede hablar de una toxicidad directa e inmediata; en segundo lugar cabe referirse a aquellos supuestos en que los medicamentos falsificados no contengan sustancias tóxicas o en dosis tóxicas, pero que puedan causar resistencia a medicamentos indicados para atacar causas importantes de mortalidad⁸.

En relación con los productos de interés sanitario adulterados e ilícitos, Costa Rica no se ha mantenido excluida, como se pensaba hace tiempo atrás. Durante varios años, Costa Rica ha participado en la Operación Pangea, que es una estrategia mundial con participación de más de cien países, destinada al combate de medicamentos falsificados y coordinada por Interpol, Francia. Nuestro país ha participado en la Operación Pangea, bajo la coordinación del Ministerio de Salud, mediante la articulación interinstitucional e intersectorial. Durante el desarrollo de esta misma operación, sobresalió de modo significativo la identificación de doscientas sesenta tabletas de diazepam y treinta tabletas de tramadol, ambos medicamentos de prescripción controlada en el país. Estos medicamentos señalaban, en la indicación del remitente, países como Nicaragua,

Guatemala, El Salvador, Honduras, China, Estados Unidos de América, Perú, México, India y República Dominicana⁹.

El mapeo del impacto del comercio en los objetivos de desarrollo sostenible, presentado mediante una publicación dada por la Alianza Internacional para Combatir el Comercio Ilícito (TRACIT), muestra cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las cuales estiman que “la proporción de medicamentos falsificados en el mercado en países en desarrollo oscila entre más del 10% de las ventas totales y en términos de valor, a nivel mundial se estima que el comercio ilícito de productos farmacéuticos ronda los \$75 a \$200 mil millones de dólares anuales”¹⁰.

Por otra parte, en lo que concierne a Costa Rica, con respecto a su ordenamiento jurídico, no existe alguna pena en la que se pueda encausar a los involucrados en esta problemática. No hay una ley que atenúe este negocio lucrativo que no se encuentra acorde con otros delitos que atentan contra la salud pública.

1.5 Antecedentes

En los sucesos acontecidos relacionados con la problemática de la falsificación de medicamentos y productos naturales, se han de encontrar ciertos hechos que figuran sobre la importancia que se debe tener referente a este tema. Se dicta una serie de situaciones que no se deben menospreciar ni dejar al lado, las cuales se muestran a continuación, mediante su seguimiento y estudio involucrado.

1.5.1 Antecedentes Históricos

La Organización Panamericana de la Salud (OPS)¹¹, entre los antecedentes del Grupo de Trabajo de Productos Médicos de Calidad Subestándar, Espurios, de Etiquetado Engañoso, Falsificados o de Imitación (SSFFC), menciona que entre 1982 y 1997 la OMS recibió reportes en relación con medicamentos falsificados encontrados en al menos 28 países; 25% de los 751 casos provenían de países industrializados, y el 65% de países en vías de desarrollo, el otro 10% no tenían lugar de origen. Desde el 2001 se elaboró el plan de trabajo del grupo de trabajo para el combate de la falsificación de medicamentos (GT/CFM), que presentó el diagnóstico del combate a la falsificación de medicamentos en las Américas y el Caribe, la propuesta de

definición de medicamento falsificado y un plan de acción para el combate a la falsificación de medicamentos.

De acuerdo con el Consejo Nacional de Rectores (CONARE)¹², en su documento de regulaciones en Costa Rica para la venta de productos naturales medicinales derivados de plantas con componentes bioactivos, la legislación nacional comenzó la regulación de productos naturales en el año 2000, con la actualización al reglamento para la inscripción, importación, comercialización y publicidad de productos con base en recursos naturales industrializados y con cualidades medicinales, por parte del Ministerio de Salud. Su empuje se dio debido a las diversas situaciones presentadas sobre el uso que se les estaba dando a esos productos, presencia de productos sin registro sanitario, con falta de reglamentos autorizados para su fabricación y comercialización.

Moreno *et al.*¹³, en su estudio transversal descriptivo sobre los medicamentos falsificados en Perú, indica que en la revisión de informes emitidos por el Centro de Control de Calidad, los medicamentos falsificados fueron clasificados en cuatro grupos, según el tipo de falsificación ATC de la OMS, los cuales fueron: tracto alimentario y metabolismo 34,5%; antiinfecciosos para uso sistémico 21,1%, sistema nervioso 17,1% y sistema musculoesquelético 15,4%. Las formas farmacéuticas con tasas de mayor falsificación fueron los comprimidos 66%, inyectables 9% y cápsulas 7%. Se registra una variación promedio anual de 45% de medicamentos falsificados entre los años 2005 y 2008, representando un peligro serio de salud pública.

1.5.2 Antecedentes Internacionales

La Internacional Criminal Police Organization (INTERPOL)¹⁴, en su operación Pangea, sacó a la luz los delitos farmacéuticos, para proteger a los consumidores de todo el mundo de los productos médicos falsificados. Siguió el rastro del dinero y confiscaron los activos criminales. Mostraron así los resultados durante la última década que revelan que al menos el 11% de productos médicos son falsificados, afectando a la población del mundo en general, dejando ver que el mayor decomiso fueron los medicamentos para la disfunción eréctil, otros que incluyen son los antidepresivos, esteroides anabólicos y medicamentos utilizados para tratar la diabetes y el cáncer.

González ⁸, en su estudio básico de falsación de productos médicos y delitos contra la salud pública: influencias internacionales y regulación nacional, indica que al analizar el impacto que ha tenido en el ordenamiento jurídico español la aparición del Convenio del Consejo de Europa sobre falsificación de medicamentos y otros delitos similares contra la salud pública, y la promulgación de normativa europea sobre la materia, concluye que el mecanismo de seguimiento del Convenio Medicrime será un elemento clave para valorar su eficacia. De esta forma, teniendo en cuenta los datos que aporte, se podrán trasladar sus técnicas, métodos y elementos esenciales a otros sectores del Derecho Penal Internacional, para lo que se requiere una colaboración leal entre los Estados y que existan cauces de información continua y constante entre ellos.

Karungamye *et al.*¹⁵, en su revisión bibliográfica, mencionan una revisión de medicamentos falsificados y de calidad inferior en Tanzania. Se trata de un problema mundial, pero prevalece especialmente en los países africanos, donde más del 30% de los productos farmacéuticos suministrados son falsificados o de calidad inferior. Según los informes, hasta el 15% de todos los medicamentos vendidos son falsificados, y esta cifra supera el 5 % en algunas regiones de África y Asia. Los medicamentos más falsificados son los antipalúdicos, seguidos de los antibióticos. Las razones principales de esto incluyen la falta de una definición estandarizada completa de medicamentos falsificados que tengan una adopción global, mayores ganancias en la relación de costos, inter complejidad del mercado y una red mundial. El Gobierno de Tanzania debería centrarse en disminuir el problema, aumentando la conciencia pública sobre las características de los medicamentos falsificados.

Nistor *et al.*¹⁶, en su estudio de caso, mencionan por qué los medicamentos falsificados llegan a los pacientes. Mediante un análisis de la política y la economía en Rumania, se revisaron 131 documentos y se entrevistó a 22 informantes claves. Como resultado, se obtuvo que los altos impuestos y los bajos precios llevaron a los fabricantes a retirar medicamentos del mercado e imponer cuotas de productos para limitar el comercio paralelo, el acumulado efecto de estas respuestas del mercado se tradujo en persistente escasez de medicamentos esenciales, que ha empujado a pacientes y profesionales de la salud a mercados no regulados con un alto riesgo de exposición a medicamentos falsificados. Se concluye que las estrategias contra medicamentos falsificados con enfoque estrecho en salvaguardar la calidad en el suministro regulado son

insuficientes y que, para proteger a los pacientes, los gobiernos también deben garantizar que los pacientes tengan acceso a medicamentos asequibles, ya que la escasez brinda una oportunidad para quienes venden productos falsos.

1.5.3 Antecedentes Nacionales

Sánchez *et al.*³, en su revisión bibliográfica, mencionan la afectación de medicamentos falsificados y subestándar como un problema para la salud pública de Costa Rica y del mundo, lo que da una realidad del nivel de problemática, y el mercado que hay detrás de estos productos. En el país se ha dado la publicación sobre 64 alertas en total, con una posible circulación de 20 medicamentos falsificados y 44 productos sin registro sanitario aprobado por el Ministerio de Salud. Se observa que en Costa Rica no se contemplan penas específicas para este tema. Finalmente, se han dado mayores esfuerzos necesarios para que se vinculen de la mejor manera diversos actores para generar una estructura que permita el control de los productos médicos falsificados y subestándar.

Roldán *et al.*¹⁷, en su estudio descriptivo trasversal, mencionan el análisis de los productos naturales de venta libre para la reducción de peso corporal más vendidos en las farmacias, macrobióticas y supermercados de los distritos de Carmen y Merced en el cantón de San José. Su objetivo principal fue analizar los productos naturales medicinales para la reducción de peso, con el fin de conocer su regulación. Se identificaron 41 productos. En sus resultados se evidenció que algunos productos no contaban con registro sanitario, y en ocasiones algunos registros sanitarios eran falsos, lo que demostró la problemática relacionada a los productos naturales.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

El siguiente apartado pretende exponer información teórica relevante que sustente la investigación, y que el lector logre la comprensión necesaria para interpretar el análisis realizado. La información conforma el soporte un teórico, legal y argumento de los conceptos para analizar la problemática propuesta anteriormente sobre las alertas sanitarias de medicamentos y productos naturales falsificados.

2.1 Agencias Sanitarias Reguladoras

2.1.1 Organización Mundial de la Salud

Los entes encargados de regir ciertas normas que se deben cumplir a nivel mundial ayudan a que los países tomen decisiones de la mano con lo que dictan dichos entes; en el caso, al tratarse de la salud, se hace referencia a la OMS (Organización Mundial de la Salud).

La Organización Mundial de la Salud, en sí, se define como la organización “responsable de desempeñar una función de liderazgo en los asuntos sanitarios mundiales, configurar la agenda de las investigaciones en salud, establecer normas, articular opciones de política basadas en la evidencia, prestar apoyo técnico a los países y vigilar las tendencias sanitarias mundiales”¹⁸.

Asimismo, esta define un medicamento falsificado como:

Un producto etiquetado indebidamente de manera deliberada y fraudulenta en lo que respecta a su identidad y/o fuente. La falsificación de medicamentos puede afectar tanto a productos de marca como a genéricos, y puede tratarse de productos elaborados con los ingredientes incorrectos o correctos, pudiendo incluso llegar a sustituirse por sustancias tóxicas, con principios activos en cantidad insuficiente o sin ellos, o con envases falsificados².

La OMS ha tenido un papel fundamental en este proceso, puesto que el mismo constituye una de sus funciones enmarcadas por su Constitución. Se han establecidos varios foros importantes para la discusión y colaboración orientadas a la armonización y el fortalecimiento de la regulación de medicamentos, de los cuales se destacan la Conferencia Internacional de Autoridades Regulatorias (ICDRA), organizada cada dos

años por la OMS, y en la Región de las Américas se ha desarrollado la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) ¹⁹.

2.1.2 Ministerio de Salud de Costa Rica

El tema de la salud es un área de suma interés hacia el cual Costa Rica debe contemplar su dirección. Se ha establecido un ente cuyo fin es tutelar la salubridad del país, además de solicitar ciertos reportes de carácter obligatorio a diferentes gerencias, para tomas de decisiones.

La misión del Ministerio de Salud, como lo define en su portal, es:

Garantizar la protección y el mejoramiento del estado de salud de la población, mediante el ejercicio efectivo de la rectoría y el liderazgo institucional, con enfoque de promoción de la salud y participación social inteligente, bajo los principios de transparencia, equidad, solidaridad y universalidad. Para realizar sus funciones como Ente Rector en Salud en Costa Rica²⁰.

Por ende, el Ministerio de Salud, como ente rector de la salud, debe conducir los procesos relacionados con la discusión y formulación de las políticas y regulaciones de salud, tal como la regulación de medicamentos, así en su procedencia y la correcta distribución, garantizando la eficacia, seguridad y calidad de los productos farmacéuticos que se ponen a disposición de la población.

2.1.2.1 Control por parte del Ministerio de Salud (MINSAL)

Una de responsabilidades que tiene el MS es la regulación de los medicamentos, esto con el fin de prever la salud de los ciudadanos, su correcta adquisición y la seguridad a la hora de utilizarlos.

Por otro lado, FEDEFARMA “recalcó la importancia de informar constantemente a los pacientes acerca de la existencia del problema de comercio ilícito de medicamentos y sus graves riesgos para la salud pública; así como asumir conductas seguras a la hora de adquirir los medicamentos, tales como” ¹⁰:

- a. Comprar en farmacias formales.

- b. Respetar la receta médica.
- c. Verificar sellos de seguridad.
- d. Comprobar el estado del producto.
- e. Conocer la procedencia.

El Ministerio de Salud cumple un papel muy importante, al ser un ente regular de la salud que, al encargarse de verificar todos los productos farmacéuticos o medicinales introducidos al país, debe hacer auditorías o inspecciones por medio de profesionales de salud, para así detectar tempranamente anomalías en establecimientos o lugares donde se detecten productos que pongan en riesgo la salud pública²¹.

En síntesis, el objetivo de esta institución es conducir y desarrollar estrategias que protejan y optimicen el estado de salud físico, mental y social de los habitantes de Costa Rica, bajo los principios de equidad, ética, eficiencia, calidad, transparencia y respeto a la diversidad. Es una autoridad bajo cuya rectoría del Sistema Nacional de Salud debe orientar y apoyar la promoción de la salud, así como la prevención de la enfermedad²².

2.2 Salud Pública

Uno de los objetivos que todo gobierno estatal requiere contener es mantener una buena o quizá excelente salud pública en su territorio, así como evitar la propagación de diversas enfermedades, ya que todo esto rebosa en un tema socioeconómico. Asimismo, tiene como objeto la prevención y la cura de enfermedades, a través del esfuerzo organizado de las instituciones de poder público por controlar y proteger la salud de las poblaciones, por medio de actuaciones de alcance colectivo⁸.

Costa Rica, como país subdesarrollado, puede caracterizarse como heterogéneo respecto a la tasa de mortalidad, y se muestran en dos tendencias que se pueden referir desde los comienzos del siglo XXI, una es la desaceleración de los beneficios, en el aumento de las desigualdades, y otra en una carga de morbilidad mayor atribuible a enfermedades no trasmisibles¹.

2.3 Sistemas de Salud

Cada país conforma un cierto sistema de salud, donde sus habitantes acudan para trámites y consultas conforme lo necesiten, ya sea público o privado.

Las instituciones y organizaciones que componen el Sistema Nacional de Salud de Costa Rica, también compuestas por parte del sector público y privado, tienen en conjunto la finalidad de favorecer la salud de la población en general, además de cumplir con los reglamentos y normas que establece el Sistema de Información Jurídica Costarricense²³.

La Ley general de la Salud menciona que todas las personas tienen derecho a la protección de la salud, así como la promoción de la salud mental y física; también la prevención, la recuperación y rehabilitación, que son parte del acceso que tienen los individuos en diversos niveles de atención, en conjunto con el recurso y con la calidad certificada de tratamientos²².

2.3.1 Industria Farmacéutica

La industria farmacéutica es un sector implicado en la creación e innovación de medicamentos. Tiene el compromiso con la salud y el bienestar de la población, trabajando más en ámbitos como patologías que afectan a los países de bajos recursos, así como las enfermedades raras, socorriendo con la sostenibilidad del sistema sanitario. El farmacéutico industrial está capacitado para investigar, desarrollar y fabricar medicamentos, regidos por la legislaciones vigentes; conforma parte del equipo técnico en la producción industrial a escala con altos índices de calidad, eficacia y seguridad²⁴.

Una de las industrias que mueve mayores recursos financieros en el mundo es la industria farmacéutica, catalogada como la segunda industria en mover un millón de dólares cada 30 segundos. Es indispensable para el mantenimiento y la recuperación de la salud humana junto con otros factores socioeconómicos y ambientales. Esta produce medicamentos que salvan vidas, previenen enfermedades y alivian el dolor, por ende, el sufrimiento del ser humano; además, crea fuentes de trabajo y financia muchas investigaciones para estos conocimientos²⁵.

2.3.2 Farmacias Comunitarias

En relación con el sector privado, que se encuentra dentro de las organizaciones reguladas por el Ministerio de Salud, se encuentran las farmacias comunitarias, las cuales se clasifican según el tipo de propietarios en establecimientos independientes o en cadenas.

El papel de las farmacias comunitarias es de suma importancia, ya que es el establecimiento que tiene un contacto más directo con el paciente. Están encargadas de cumplir con funciones como el uso racional de los medicamentos, que la hora de despachar un medicamento este sea el correcto, y también guían al paciente con la buena administración y conservación de estos medicamentos. El farmacéutico de comunidad es el intermediario entre los prescriptores y los usuarios como parte de una buena supervisión en el acceso a los productos medicamentosos²².

Las farmacias de comunidad en Costa Rica, conforme con las disposiciones legales, deben ser regentadas por un profesional en farmacia durante todas las horas que permanezcan abiertas. En estos establecimientos de salud, se ofrecen diversos servicios farmacéuticos, algunos relacionados con el pago directo de los usuarios por la adquisición de medicamentos y otros gratuito²³.

2.3.3 Afectación en los Diversos Sistemas de Salud

Según se indica:

Tanto la comprensión como el abordaje de este fenómeno requieren de una perspectiva multidisciplinaria que implique la participación de los actores afectados tales como: agencias reguladoras, industria farmacéutica, agencias internacionales, organizaciones multilaterales, academia, consumidores, profesionales del área de la salud, entre otros³.

Para las industrias farmacéuticas como titulares de productos falsificados presenciados implica un abatimiento, ya que puede causar desconfianza de los consumidores, comprometiendo cuantiosamente la credibilidad de la marca, debido a los efectos adversos que les puede ocasionar o ciertas complicaciones³.

2.4 Medicamentos

Existe un gran número de productos que son falsificados o similares a los originales, entre ellos se pueden mencionar los medicamentos, que han sido blanco fácil para el comercio negro.

En la Ley General de Salud (Ley 5395), se define medicamento como "toda sustancia o productos naturales, sintéticos o semisintéticos y toda mezcla de esas sustancias o productos que se utilicen para el diagnóstico, prevención, tratamiento y alivio de las enfermedades o estados físicos anormales, o de los síntomas de los mismos y para el restablecimiento o modificación de funciones orgánicas en las personas o en los animales" (Ministerio de Salud, 1973, Art. 104). Partiendo de esta definición se reconoce que los medicamentos abarcan una amplia gama de sustancias o prácticas que tienen como fin último preservar, diagnosticar y mejorar la salud, tanto en animales como humanos. Se excluye de esta definición de medicamento, los principios o sustancias activas utilizadas en análisis químicos y clínicos. Pero se incluyen sustancias como alimentos, cosméticos, entre otros, que hayan sido adicionadas con sustancias medicinales²⁶.

Por lo tanto, todo medicamento usado para tratar, diagnosticar, aliviar ciertas enfermedades, y que recupere concisamente las funciones orgánicas de las personas, se puede definir como un medicamento⁹.

Asimismo, se debe tener presente que el medicamento cuenta con un principio activo que es una "sustancia dotada de un efecto farmacológico específico o que sin poseer actividad, al ser administrado en el organismo la adquiere después sufrir cambios en su estructura química"²⁷.

2.4.1 Medicamentos de Origen Natural

Además de los medicamentos, que son drogas formuladas química y sintéticamente, se encuentran los de origen natural, que también cumplen con el objetivo final de tratar una enfermedad.

Diversos fármacos aún son producidos a base de algunas plantas, ya que se ha logrado caracterizar un compuesto activo a partir de preparación natural, y bajo especificaciones farmacopeicas, se disponen en diversas formas farmacéuticas²⁸.

La OMS define los productos naturales como una medicina tradicional, tales se han presentado antiguamente como pociones o remedios; actualmente, se dispensan en formas farmacéuticas. A muchos no se les han identificado bien los productos bioactivos. La mayoría de las ventas de estos productos se dan en las macrobióticas, lugares en los cuales se venden alimentos o productos naturales que no curan, pero que sí sirven como coadyuvantes en ciertas patologías; además, en ellas también se venden suplementos a la dieta o cosméticos²⁹.

La regulación dada por el ordenamiento jurídico costarricense es poca, definiendo el producto natural medicinal como “aquel cuyo uso y seguridad de las sustancias activas naturales está justificado por informes etnomedicinales, documentaciones técnicas y científicas, publicaciones indexadas o documentos avalados por un comité de expertos. Se emplean por vía oral, tópica u otra vía que no requiera esterilidad”²⁹.

En cuanto a la sustancia activa que tiene un producto natural, es la que posee propiedades medicinales, responsable de los efectos terapéuticos, que se obtienen de las plantas, animales, minerales o mezclas de estos, que en Costa Rica se clasifican según el nivel de seguridad y eficacia, con base en recomendaciones generadas por la Agencia de Políticas e Investigación de Salud de los Estados Unidos (AHCPR), la Organización Mundial de la Salud (WHO/OMS) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA)²¹.

Posteriormente, en cuanto a sus principios activos, “pueden servir de precursores para la síntesis de nuevos medicamentos, considerando que aunque las plantas medicinales poseen un efecto terapéutico, es necesario destacar que el uso inadecuado de las mismas pueden provocar efectos tóxicos”²¹.

2.4.2 Medicamento Falsificado

Los medicamentos pueden clasificarse como originales (de marca) o genéricos, los cuales deben cumplir con ciertos requisitos para que así se clasifiquen; además, se pueden encontrar los medicamentos falsificados, estos que no cumplen para ser originales ni genéricos.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (en adelante AEMPS) en su documento “Estrategia frente a medicamentos falsificados” basa su definición en la Directiva 2011/62/UE la cual define medicamento falsificado como aquel cuya presentación sea falsa con respecto a su identidad, incluidos el envase y etiquetado, el nombre o composición en lo que respecta a cualquiera de sus componentes, incluidos los excipientes, y la dosificación de dichos componentes; su origen, incluidos el fabricante, el país de fabricación, el país de origen y el titular de la autorización de comercialización, o su historial, incluidos los registros y documentos relativos a los canales de distribución empleados. Según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2012-2015), la definición de medicamento falsificado o adulterado: es cualquier medicamento cuya presentación sea falsa con respecto a^{2,7}:

a) su identidad, incluidos el envase y etiquetado, el nombre o composición en lo que respecta a cualquiera de sus componentes, incluidos los excipientes, y la dosificación de dichos componentes.

b) su origen, incluidos el fabricante, el país de fabricación, el país de origen y el titular autorizado para la comercialización.

c) su historial, incluidos los registros y documentos relativos a los canales de distribución empleados. La presente definición no comprende los defectos de calidad involuntarios y lo que se entiende aquello de sin perjuicio de las violaciones de los derechos de propiedad intelectual.

Cualquier medicamento que se venda en envase o bajo un nombre que no le corresponde, que no incluya los datos obligatorios en su etiqueta o que contenga menciones falsas, ambiguas o engañosas en su rotulación o en la información que lo acompaña, es considerado como medicamento falsificado⁹.

La definición de medicamento falsificado en la ley general de la salud N° 5395, en el artículo 111, corresponde a:

a) Que se venda en un envase o envoltura original o bajo nombre que no le corresponde.

b) Cuando en su rotulación o etiqueta no se incluya el contenido obligatorio reglamentario.

c) Cuando su rotulación, o la información que lo acompaña, contenga menciones falsas, ambiguas o engañosas respecto de su identidad, composición, cualidades, utilidad o seguridad³.

2.4.2.1 Factores Comunes que Facilitan la Falsificación

- Sanciones penales débiles: las sanciones menores que se tienen motivan aún más las falsificaciones.
- Autoridades reguladoras de medicamentos nacionales débiles o ausentes: la falta de personal capacitado o calificado que cumplan con los estándares de calidad en el momento de registrar el producto.
- Las leyes de drogas no se están aplicando correctamente: la jurisprudencia no emplea correctamente las sanciones como se debería.
- Falta de control de las drogas para la exportación: se afirma que países desarrollados tienen bajo control los medicamentos fabricados para la exportación.
- Venta de drogas por internet: debido al desarrollo tecnológico, han aumentado los canales de distribución virtual, donde compradores no tienen malicia y se dejan llevar por su bajo costo.
- Corrupción y conflicto de intereses: compañías farmacéuticas con licencia de venta, las cuales pueden no haber pasado por un proceso arduo de verificación de cumplimiento, debido a una corrupción de por medio.
- Auto prescripción generalizada: debido a ciertos factores que obstaculizan a los pacientes para visitar al médico, estos se auto recomienda con medicamentos del sector privado, y también para evitar que hasta buscan lo que sea para conseguirlo más barato, ya que en ocasiones es tratamiento crónico.
- Difícil en las pruebas de calidad: la falta de disponibilidad a la farmacopea en algunos países, ya que uno de cada seis tiene marcos regulatorios según la OMS.
- Escasez de voluntad política y cooperación de las partes interesadas: es imprescindible trabajar en equipo y mantener la coordinación necesaria para combatir este problema.

- Medicamentos caros con grandes márgenes de beneficio: existe alta probabilidad de que se falsifiquen a mayor escala los medicamentos más costosos, debido a que se encuentran poco accesibles, principalmente en países en desarrollo¹⁵.

2.4.3 Medicamentos OTC / Restringidos

Los medicamentos de venta libre o que no ocupan prescripción médica se conocen como *Over The Counter* (OTC). Son productos farmacéuticos autorizados por las entes reguladoras de salud del país, para que puedan ser comercializados sin necesidad que haya un profesional bajo su supervisión³⁰.

El sistema jurídico costarricense comenta sobre los medicamentos de venta libre en el Artículo 3º- “La evaluación de las solicitudes de modificación de la modalidad de venta la realizará la Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario utilizando los criterios que se indican a continuación, los cuales se basan en los recomendados por la Organización Panamericana de la Salud”:

1. El medicamento es eficaz y seguro para ser utilizado en la prevención, alivio de síntomas o tratamiento de enfermedades leves, auto limitadas y de fácil identificación.
2. Medicamento con amplio rango de seguridad, de tal modo que la administración voluntaria o involuntaria de dosis superiores a las establecidas o donde no esté indicado su uso, no represente un peligro grave para la salud del paciente.
3. Medicamento con un margen de dosificación amplio, susceptible de ser adaptado a la edad y peso del paciente.
4. Medicamentos cuyo empleo no genere tolerancia o dependencia y que no sean susceptibles de abuso.
5. Medicamento que cuando se utilice de acuerdo a las instrucciones no enmascare enfermedades serias, ni retrase el diagnóstico y el tratamiento de una condición que requiere de atención médica.
6. Medicamento de empleo seguro en todos los grupos de edad de la población.

7. Medicamento de vía oral, tópica no sistémica o vaginal no sistémica.
8. Medicamento de fácil manejo y almacenamiento.
9. Medicamento cuyo principio activo, concentración y forma farmacéutica tenga más de 5 años de estar disponible en el mercado nacional.
10. Medicamento que ha demostrado un índice favorable de beneficio - riesgo.
11. Los reportes de reacciones adversas para el medicamento no se hayan incrementado durante el período de comercialización.
12. Los preparados líquidos para uso oral no contienen alcohol³¹.

2.4.4 Grupos Farmacológicos y su Clasificación

Para conocer los diferentes tipos de medicamentos y cómo están clasificados, se tiene el sistema ATC, que significa “Código de Clasificación Anatómica Terapéutica”, y que es asignado por el *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* de la OMS. Es una herramienta utilizada para conocer cómo utilizar de manera adecuada el medicamento. “La estructura del ATC lo que hace es dividir los medicamentos en grupos diferentes dependiendo del sitio de acción más las características terapéuticas y químicas por lo cual las sustancias activas se clasifican en 5 niveles”³².

Los medicamentos se dividen en 14 grupos principales (1er nivel) con 2 subgrupos terapéuticos (2do y 3er niveles). Este sistema fue modificado y extendido con la adición de un subgrupo químico/terapéutico como 4to nivel y un subgrupo de sustancia química como 5to nivel. Cada grupo principal se divide entonces en 5 niveles en el sistema ATC, como se muestra en la tabla 1³³.

Tabla 1. Distribución de los grupos principales en el sistema ATC.

Código	Grupos principales
A	Tracto alimentario y metabolismo
B	Sangre y órganos formadores de sangre
C	Sistema cardiovascular
D	Productos dermatológicos
G	Sistema genitourinario y hormonas sexuales
H	Preparaciones hormonales sistémicas, excluyendo las hormonas sexuales
J	Antiinfecciosos generales para uso sistémico
L	Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores
M	Sistema músculo-esquelético
N	Sistema nervioso central
P	Productos antiparasitarios
R	Sistema respiratorio
S	Órganos sensoriales
V	Varios.

Fuente: Elaboración propia mediante referencia³².

Con los medicamentos pasa que son utilizados y además aprobados para una o más indicaciones, pero en el sistema ATC, en su mayoría de veces, se les asigna un código, pero según el mecanismo de acción que esta sustancia activa tenga se le asigna un ATC diferente al de la terapia, por lo cual está establecida. Entonces, los medicamentos con uso terapéutico parecido pueden clasificarse en otros grupos, e incluir los medicamentos indicaciones diferentes³².

2.5 Regulación de los medicamentos y productos naturales

Cabe mencionar que desde la fabricación de un medicamento o producto natural medicinal deben existir ciertas regulaciones para que se cumplan con todos los estándares de calidad; más allá de eso, se necesita garantizar que estos provengan de laboratorios regidos por estrictas regulaciones, así como su comercialización.

La ruta por donde viajan los medicamentos facilita a los oportunistas para irrumpir en la falsificación, por medio de la “cadena de suministro a través de distintas rutas: los productos pueden transportarse de los fabricantes a los almacenes a las farmacias o, alternativamente, de los fabricantes a los almacenes, comprarse y venderse entre diferentes almacenes, y finalmente llegar a las farmacias”³⁴. Asimismo, en las farmacias virtuales también se filtran muchas falsificaciones.

El papel del estado debe de garantizar la seguridad sanitaria, retos que conduce a registrarse por dos principios, como la separación de funciones y el principio de la precaución. “Esta función debe estar enmarcada en las políticas sanitaria y farmacéuticas nacionales. Es fundamental que se puedan llevar a cabo las funciones esenciales de regulación:

- Marco legal/regulatorio.
- Estándares de buenas prácticas.
- Mecanismos de vigilancia.
- Fiscalización y otros mecanismos para el cumplimiento del marco regulatorio”¹⁹.

2.5.1 Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA)

Costa Rica cuenta con un sistema de información jurídica, donde se encuentra el reglamento en el cual todos los laboratorios de las industrias farmacéuticas deben registrarse para

la formulación de un medicamento en el territorio nacional el cual se llama “Reglamento Técnico sobre buenas prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano” (RTCA 11.03.42.07), que cuenta guía de verificación con el decreto ejecutivo N° 35994-S y sus categorías se presentan en la tabla 2.

Con respecto a su objeto, dicho reglamento menciona: “El presente reglamento técnico establece los principios y directrices de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) que regulan todos los procedimientos involucrados en la manufactura de productos farmacéuticos a fin de asegurar la eficacia, seguridad y calidad de los mismos”²⁷. Esto con el fin de garantizar seguridad y eficacia a los consumidores, obteniendo la calidad uniforme que se requiere con la evidencia documentada que proporciona un alto grado de aseguramiento de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumpla con sus especificaciones de calidad establecidas²⁷.

Tabla 2. Clasificación RTCA 11.03.42.07 para el cumplimiento de BPM.

Clasificación	
1	Autorización de funcionamiento
2	Organización y personal
3	Edificios e instalaciones
4	Equipo
5	Materiales y productos
6	Documentación
7	Producción
8	Garantía de calidad
9	Control de calidad
10	Producción y análisis por contrato
11	Validación
12	Quejas, reclamos y retiro de productos
13	Autoinspección y auditorías de calidad
14	Vigilancia y verificación

Fuente: Elaboración propia mediante referencia²⁷.

- **Autorización de funcionamiento**

Los laboratorios fabricantes de productos farmacéuticos además de velar y verificar por todos los procesos que se llevan a cabo en el recinto, que deben ser conforme a la información aprobada con todos los requisitos legales establecidos por el Ministerio de salud que es la autoridad reguladora, para tener el permiso sanitario de funcionamiento; esto con el fin de cumplir con los estándares mínimos de calidad y así que estos medicamentos cumplan con una vida útil conservando las especificaciones establecidas²⁷.

- **Organización y personal**

Dentro de los laboratorios fabricantes deben existir personal calificado en cada puesto, donde las responsabilidades estén bien distribuidas para no recargar al personal y que no se ponga en riesgo la calidad; además se debe de contar con profesionales calificados responsables de cada área, con estudios requeridos²⁷.

Tabla 3. Organización y personal

Organización	
Organigramas	Se debe documentar un organigrama general que indique claramente la estructura jerárquica y en organigramas específicos para cada uno de los departamentos. Los mismos deben estar actualizados y firmados por las personas responsables.
Descripción de puestos	Debe describirse por escrito las funciones y responsabilidades que el personal debe de tener para cada puesto, donde se especifique el grado académico y las habilidades que debe tener el personal para ocuparlos.
Regente farmacéutico	El laboratorio fabricante de productos farmacéuticos debe de contar con un regente farmacéutico, responsable de la dirección técnica del establecimiento durante el horario de funcionamiento y es el responsable de cuanto afecte la

	eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos que se formulen, elaboren, manipulen, almacenen y distribuyan; así como del cumplimiento de las disposiciones legales y reglamentarias que demande la operación del establecimiento que regenta.
Personal	
Del Personal	Se debe disponer de personal calificado y experiencia práctica necesaria con responsabilidades encargadas distribuidas.
Responsable de áreas técnicas	Deben de estar calificado técnicamente el personal responsable de las unidades de investigación y desarrollo, producción, control y garantía de la calidad.
Calificación del personal	Cada persona que labore en la industria debe tener preparación académica, capacitación y experiencia combinados.

Fuente: Elaboración propia mediante referencia²⁷.

Tabla 4. Responsabilidades del personal

Responsabilidades de la dirección de producción	
a.	Asegurar que los productos se fabriquen y almacenen en concordancia con la documentación aprobada, a fin de obtener la calidad prevista.
b.	Aprobar los documentos maestros relacionados con las operaciones de producción, incluyendo los controles durante el proceso y asegurar su estricto cumplimiento.
c.	Garantizar que la orden de producción esté completa y firmada por las personas designadas, antes de que se pongan a disposición del Departamento asignado.
d.	Vigilar el mantenimiento del Departamento en general, instalaciones y equipo.

e.	Garantizar que los procesos de producción, se realizan bajo los parámetros definidos.
f.	Autorizar los procedimientos del Departamento de Producción y verificar que se cumplan.

Responsabilidades de la dirección de control de calidad

a.	Aprobar o rechazar, según procede, las materias primas, materiales de envase y empaque, producto intermedio, a granel y terminado.
b.	Revisar que toda la documentación de un lote de producto que se ha finalizado, esté completa, la cual también puede ser responsabilidad de garantía de calidad.
c.	Aprobar las instrucciones de muestreo, métodos de análisis y otros procedimientos de Control de Calidad y verificar las especificaciones.
d.	Aprobar y controlar los análisis llevados a cabo por contrato a terceros.
e.	Vigilar el mantenimiento del Departamento, las instalaciones y los equipos.
f.	Verificar que se efectúen las validaciones correspondientes a los procedimientos analíticos y de los equipos de control.
g.	Asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de Control de Calidad y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.
h.	Otras funciones propias del departamento de control de calidad.

Responsabilidades compartidas de la dirección de producción y de control de calidad.

a.	Autorizar los procedimientos escritos y otros documentos, incluyendo sus modificaciones.
b.	Vigilar y controlar las áreas de producción.
c.	Vigilar la higiene de las instalaciones de las áreas productivas
d.	Validar los procesos, calificación y calibración de los equipos e instrumentos.
e.	Capacitar en las Buenas Prácticas de Manufactura.
f.	Participar en la selección, evaluación (aprobación) y control los proveedores de materiales, de equipo y otros, involucrados en el proceso de producción.
g.	Aprobar y controlar la fabricación por terceros.
h.	Establecer y controlar las condiciones de almacenamiento de materiales y productos.
I.	Conservar la documentación.
J.	Vigilar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.

K.	Inspeccionar, investigar y muestrear con el fin de controlar los factores que puedan afectar a la calidad.
-----------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fuente: elaboración propia mediante referencia²⁷.

- **Edificios e instalaciones**

Sobre la ubicación, diseño y características de la construcción el reglamento indica que las instalaciones deben diseñarse, construirse y remodelarse de forma conveniente a las operaciones que se realizan. Además, el diseño debe permitir un flujo adecuado del personal, materiales y procesos que permitan la limpieza y mantenimiento efectivo; así como de asegurarse de que no hay contaminación cruzada, o acumulación de polvo y suciedad; se debe también proveer protección para evitar el ingreso de animales, y en general minimizar cualquier efecto negativo sobre la calidad de los productos finales. En una planta de productos farmacéuticos el flujo de materiales y del personal debe estar diseñado de tal manera que no permita confusiones, contaminación, ni errores y se deben delimitar e identificar las áreas de acceso restringido²⁷.

Por parte del almacenamiento, estas áreas deben de estar separadas y tener suficiente capacidad que permita almacenar diversos materiales como materia prima, envases y productos intermedios, a granel, terminados, así como los que están en cuarentena o han sido rechazados, devueltos y estos últimos deben de efectuarse en áreas separadas, identificadas, de acceso restringido, bajo llave y documentado; por ende también los pisos, paredes y techos deben de cumplir con requisitos específicos que no afecten la calidad de los productos y que se permita una fácil limpieza; también deben de mantenerse en buenas condiciones ambientales, es decir que estén ordenadas, a temperatura y humedad de acuerdo a las especificaciones de materiales y productos²⁷.

De la ubicación de equipos y materiales debe existir un orden lógico de los mismos que reduzca al mínimo confusión entre los diversos componentes y productos, para evitar así alguna contaminación cruzada. De igual manera el diseño y ubicación de las tuberías, artefactos lumínicos y puntos de ventilación no deben causar dificultad para la limpieza²⁷.

Cuando la materia prima se recolecta para su dispensación, debe haber sectores identificados como “área restringida”, esta área debe contar con sistemas de aire independiente de inyección y extracción, con diferencial de presión para evitar las contaminaciones y proteger al producto y al personal. El diferencial de presión debe ser controlado y registrado²⁷.

Las áreas de dispensado de materia prima donde se llevan a cabo las operaciones de dispensación, donde todo el material debe ser pesado con equipos volumétricos calibrados, que procuren el adecuado rango de medida de materiales a dispensar, ya que estas serán las materias que van directo de la dispensación a la producción. Y luego en el área de producción se inician los procesos que darán paso al producto final, donde las condiciones de las áreas deben de estar identificadas y separadas para la producción de sólidos, líquidos y semisólidos, tener paredes, pisos y techos lisos, con curvas sanitarias, sin grietas ni fisuras, no utilizar madera, no deben liberar partículas y deben permitir su limpieza y sanitización²⁷.

Con respecto al área de control de calidad por lo cual el diseño es específico y debe estar separada de las demás áreas y ser debidamente identificada. Los laboratorios de control de calidad requieren que existan áreas de fisicoquímica y microbiología principalmente, ya que todos los controles deben ser evidenciados. Los requerimientos exigen que estas áreas deben ser fáciles de limpiar y evitar contaminación cruzada, se debe disponer de áreas de almacenamiento en condiciones para las muestras, reactivos, patrones de referencia, archivos, bibliografía y documentación. y contar con los requerimientos de seguridad como duchas, campana extractoras, lava ojos y cualquier otro que se requiera²⁷.

- **Equipo**

Para el proceso de producción los equipos conforman parte importante en el control de calidad, empaque y almacenaje debe cumplir con los procedimientos donde se especifique debidamente de forma clara las instrucciones de uso y precaución para operarlos, así como debe de ubicarse de tal forma que facilite la limpieza y mantenimiento, de forma tal que no represente ningún riesgo en la calidad de los productos. Entre los procesos de la calibración de instrumentos y dispositivos, deben de registrarse por escrito las inspecciones, verificaciones y de que estos cumplan con las especificaciones de fabricación, que se procuren la exactitud y precisión necesarias para acciones preventivas y correctivas²⁷.

La calidad del agua es primordial en la industria de medicamentos, ya que esta se necesita para diferentes usos. y por lo cual requiere de características adecuadas y de calidad específica, para obtener medicamentos aptos según las especificaciones de los libros oficiales. En los laboratorios para los procesos de producción se requiere agua purificada; por lo tanto, los suministros de agua, el tratamiento de agua y el agua tratada deben ser monitoreados, la misma no debe estar en almacenamiento por más de 24 horas o se debe de mantenerse en recirculación; además, en cuanto a gérmenes y bacterias, deben realizarse y registrarse controles fisicoquímicos y microbiológicos, con la frecuencia necesaria²⁷.

Por otra parte se tienen los sistemas de aire que juegan un papel muy importante en la industria farmacéutica, debido a que por este medio los agentes contaminantes pueden circular de un área a otra; por lo tanto, el sistema de inyección y extracción del aire en cada área debe evitar el riesgo de conminación cruzada entre los productos y procesos; por lo cual se deben incluir filtros, prefiltros y todo el equipo necesario para que el flujo de aire garantice el control de partículas de cada área de producción; por esta razón deben existir controles del mantenimiento y reparación de estos sistemas²⁷.

- **Materiales y productos**

El ingreso de cada partida de material al laboratorio debe ser identificada con un numero de control correspondiente y deben proceder de proveedores aprobados y con las especificaciones establecidas por el laboratorio fabricante; además, cada lote debe ser sometidos a cuarentena después de su recepción, hasta que sea muestreado y aprobado su uso por control de calidad. Luego cada lote debe ser identificado con una etiqueta donde se indique el nombre y código de material, numero de ingreso, situación del material, nombre del proveedor, fecha expiración y numero de análisis²⁷.

En caso de que la materia prima primeramente se debe verificar la integridad de los recipientes, su inviolabilidad e identidad y luego debe ser analizada de acuerdo a procedimientos escritos. Cuando exista material que haya sido rechazado, hay que identificarlo y trasladarlo de inmediato a un área separada y aislada, para prevenir cualquier proceso productivo y evitar confusiones²⁷.

Posteriormente, todos los materiales de acondicionamiento, materiales impresos, productos a granel, producto terminado y hasta la aprobación de este deben manipularse de tal forma se evite cualquier confusión. Se deben mantener registros de los productos devueltos con el nombre, forma farmacéutica, número de lote, motivo de la devolución, cantidad devuelta y fecha de la devolución y recordar que el producto terminado solamente puede ser comercializado después de la aprobación y liberación²⁷.

- **Documentación**

Los documentos son parte importante del sistema de garantía de calidad y elaboración de productos; estos resguardan y certifican el cumplimiento a detalle de los procesos, y deben redactarse de forma clara, ordenada y libre de expresiones ambiguas para que se evita errores propios de la comunicación oral; su verificación y actualización permite dar seguimiento historial de los lotes. Los documentos deben ser resguardados con copias, con fecha y firmados por el personal autorizado. Así también se debe de disponer de especificaciones autorizadas y fechadas por control de calidad para la materia prima, material de envase, empaque, productos intermedios o granel y producto terminado²⁷.

Además, se debe contar con la documentación de los procedimientos escritos para el control de la producción y demás actividades relacionadas, en donde se registre la ejecución de las funciones respectivas, debiendo quedar escritos y firmados de conformidad con el registro de firmas, inmediatamente después de su realización. Así como se debe de disponer los procedimientos escritos y registros correspondientes a diversas actividades realizadas como mantenimiento, limpieza, calibración entre muchas²⁷.

- **Producción**

En las operaciones de producción permite tener en todo momento el control dentro de los límites de aceptación al proceso realizado, por lo cual se deben seguir procedimientos claramente definidos, con el objetivo de obtener productos que reúnan las condiciones de calidad establecidas, Los controles deben registrarse durante todo el proceso; además, los requerimientos exigen que las áreas y equipos de fabricación de productos farmacéuticos no deben usarse en operaciones simultaneas con diferentes productos²⁷.

Los procesos de fabricación deben ser realizados bajo los estándares de calidad más estrictos, por lo que hay que evitar la contaminación cruzada y microbiana en la producción, por medio de medidas técnicas o procedimientos, como la existencia de exclusas, sistemas de inyección y extracción, que garanticen la calidad del aire, utilizar la vestimenta apropiada, se deben emplear procedimientos de limpieza y sanitización rigurosos, y deben existir etiquetados con la situación del estado de limpieza del equipo y áreas²⁷.

En los controles en proceso cuando se llegue al proceso control en línea, durante envasado y empaque, se debe verificar el aspecto general de los envases, que la cantidad de material de acondicionamiento este completo, que el número del lote y fecha expira se encuentren visibles, para saber si es el lote correcto que se está procesando, además de un buen funcionamiento de los controles de línea²⁷.

- **Garantía de calidad**

La responsabilidad de la dirección de la empresa es la garantía de calidad y compete la participación y compromiso del personal de cada departamento, entre otros niveles de la organización, para asegurar la calidad definida y documentada como se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. Garantía de calidad.

a.	Los medicamentos se diseñan y desarrollan de forma que se tenga en cuenta lo requerido por las BPM y las Buenas Prácticas de Laboratorio, disponiéndose de los protocolos y registros correspondientes.
b.	Las operaciones de producción y control deben estar claramente especificadas de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura.
c.	Las responsabilidades del personal directivo estén claramente especificadas y divulgadas.
d.	Se tengan requisitos establecidos para el abastecimiento y utilización de la materia prima, materiales de envase y empaque y en la preparación de los productos.
e.	Se realiza una evaluación y aprobación de los diferentes proveedores.

f.	Se realizan todos los controles necesarios de los productos intermedios y cualquier otro tipo de controles durante el proceso.
g.	El producto terminado se ha elaborado y controlado de forma correcta, según procedimientos definidos.
h.	Exista un procedimiento para la recopilación de la documentación del producto que se ha elaborado.
I.	Los medicamentos no se venden o suministran antes de que una persona calificada haya aprobado que cada lote de producción se ha fabricado y controlado de acuerdo a los requisitos de la autorización de comercialización.
J.	Se tomen medidas adecuadas para asegurar, que los medicamentos sean almacenados y distribuidos de manera que la calidad se mantenga durante todo el período de vida útil.
k.	Existe un procedimiento de autoinspección y auditoría de la calidad que evalúa periódicamente la efectividad y aplicabilidad del sistema de Garantía de Calidad.
l.	Existan procedimientos, programas y registros de los Estudios de Estabilidad de los productos, los cuales garanticen las condiciones apropiadas de manejo, almacenamiento y fecha de expiración.
m.	Exista un plan maestro de validación y su cumplimiento

Fuente: elaboración propia mediante referencia²⁷.

- **Control de Calidad**

El control de calidad como un sistema planificado de actividades para verificar la calidad del producto con el fin de asegurar que el producto farmacéutico cumpla con las especificaciones de la calidad asignada; y cuenta con la documentación que respalda la calidad del suministro de materiales y comercialización del producto. El control de calidad ejecuta el muestreo, especificaciones, análisis, aprobación y rechazo; aparte de esto, también se encarga de la organización, documentación y análisis necesarios que clasifiquen como satisfactoria la calidad de los materiales y productos terminados. Este departamento debe ser completamente independiente del departamento de producción, y bajo la supervisión de personal calificado, que

se encargue de llevar a cabo las inspecciones y procesos de evaluación, generando la documentación necesaria que sirva como respaldo²⁷.

Entre sus obligaciones se mencionan establecer, validar, verificar y aplicar todos los procedimientos de control de calidad, conservar las muestras de referencia de materiales y productos, garantizar el etiquetado correcto de los envases, de materiales y productos, realizar la estabilidad de los productos, participar en la investigación de reclamos relativos a la calidad del producto y cualquier otra actividad pertinente a las operaciones de control de calidad, estas se realizarán de acuerdo a procedimientos escritos y deben quedar registradas²⁷.

- **Quejas, reclamos y retiros de productos.**

Los productos deben someterse a investigación cuando exista un reclamo, queja o retiro; además, debe existir un sistema para retirar el producto del mercado cuando haya un producto defectuoso o exista sospecha de esto. Sin embargo, el laboratorio debe hacer revisiones periódicas ante una sospecha por defectos en lotes que hayan sufrido alguna eventualidad. Por lo tanto, se debe efectuar procedimientos específicos que incluyan la notificación inmediata a las autoridades correspondientes, para realizar un rápido retiro²⁷.

- **Autoinspección y auditorías de calidad**

El laboratorio fabricante debe evaluar el cumplimiento de BPM para productos farmacéuticos en todos los aspectos de la producción y control de calidad, mediante autoinspecciones o auditorías internas, estas deben efectuarse en forma regular al menos una vez al año, en todos los departamentos. Un grupo de expertos en sus respectivos campos con conocimientos de BPM ejecuta la autoinspección de forma objetiva todos los sistemas y pueden utilizar la Guía de verificación de buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica²⁷.

“La auditoría de la calidad puede ser realizada por expertos independientes al Laboratorio fabricante o bien por un equipo designado por la administración del laboratorio, específicamente con ese fin”²⁷.

- **Vigilancia y verificación**

En Costa Rica, la vigilancia y verificación del documento de Buenas prácticas de manufactura de productos farmacéuticos le corresponde al Ministerio de Salud, mediante la coordinación con otras entidades del Gobierno, que permitan el correcto cumplimiento de este; de incumplir con lo establecido no se le otorgará el permiso sanitario de funcionamiento y se procederá al cierre total o parcial del laboratorio²⁷.

2.5.1.2 Otros Reglamentos del RTCA

Por otra parte para los laboratorios fabricantes de productos medicamentosos naturales en Costa Rica se rigen por el reglamento técnico RTCA 11.03.69:13 “Productos Farmacéuticos Productos Naturales Medicinales para uso Humano Buenas Prácticas de Manufactura”; por medio del mismo se regulan todas las operaciones implicadas en la manufactura de estos productos , con el objetivo de asegurar su calidad y eficacia; las categorías son muy similares al BPM para la industria farmacéutica, por lo cual las etapas más importantes que se deben verificar en las BPM para productos naturales medicinales son:

- Producción primaria
- Proyecto y construcción de las instalaciones
- Monitoreo de las operaciones
- Mantenimiento y saneamiento de las instalaciones
- Instalaciones para higiene personal
- Transporte y distribución
- Información sobre los productos
- Sensibilización de los consumidores
- Capacitación²¹

También se cuenta con otro reglamento, que es dirigido para todas las droguerías que distribuyen medicamentos en el país, el “Reglamento de buenas prácticas de almacenamiento y distribución de medicamentos” y su decreto ejecutivo correspondiente N°37700-S. Esta se define como un “conjunto de normas correctas, mínimas, aceptables y actuales para el

almacenamiento y distribución de los medicamentos. Estas incluyen lo correspondiente al manejo y al transporte de los mismos”³⁵.

El mismo reglamento menciona el Sistema de Gestión de Calidad, con el fin de compartir entre las partes involucradas responsabilidades de calidad y la seguridad en los productos que disponen al titular del medicamento; mediante el cual se notifique inminentemente un caso de sospecha o confirmación de algún producto falsificado que lo involucre. Por ende, la droguería debe garantizar rastreabilidad y confianza en pro de la calidad de los productos farmacéuticos, asegurando que descenden de proveedores legalmente autorizados³⁵.

En síntesis, la importancia reside en el control de la calidad de estos productos, para que a la larga no se vea afectada la salud de las personas, ya que el “sistema de calidad se define como el conjunto de políticas, objetivos, procesos, documentos y recursos que conducen a asegurar la calidad, no solo del producto sino de la organización como un todo, busca la máxima satisfacción y seguridad de los clientes”²¹.

2.5.2 Registro Sanitario

En el RTCA 11.03.59:11 también es posible encontrar el reglamento, el cual proporciona información para que los titulares realicen el registro sanitario ante el Ministerio de Salud en Costa Rica, que es el ente regulatorio.

Por lo tanto, todo medicamento requiere previamente su registro sanitario para su importación, distribución, comercialización, prescripción y promoción, el cual deberá ser aprobado cuando esté listo y haya pasado por procesos de evaluación referente a la eficacia, seguridad y sobre todo la calidad del medicamento. La vigencia será por cinco años y con el derecho del ente regulador de suspender o cancelar si se encontraran razones sanitarias correctamente justificadas³⁶.

A continuación, se muestran los requisitos para registro sanitario:

1. Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable conteniendo la información detallada en el Anexo 2 de este reglamento.

2. Poderes que acrediten la representación legal y/o técnica otorgada por el titular a la(s) persona(s) natural (les) o jurídica(s), de acuerdo a la legislación de cada país, (original o fotocopia autenticada del documento).
3. Certificado de producto farmacéutico tipo OMS, el cual deberá presentarse en original o fotocopia autenticada del documento legalizado.
4. Contrato de fabricación o en su defecto el extracto relativo a las partes del contrato de fabricación, cuando aplique, en original o fotocopia autenticada o certificada del documento legalizado.
5. Fórmula cuantitativa y cualitativa completa del producto por unidad de dosis. Se debe presentar en original firmada y sellada por el profesional responsable del laboratorio fabricante o titular del producto.
6. Monografía del producto.
7. Métodos de análisis validados según el Reglamento Técnico Centroamericano de Validación de Métodos Analíticos para la evaluación de la calidad de los medicamentos vigente, adjuntando el informe del estudio de validación correspondiente.
8. Especificaciones organolépticas, físicas, químicas, biológicas y microbiológicas del producto terminado que cumplan con lo establecido en el Reglamento Técnico Centroamericano de Verificación de la Calidad vigente. Los medicamentos con concentraciones mayores del 30% de alcohol; así como los que por su naturaleza son antisépticos, quedan exentos de presentar especificaciones microbiológicas.
9. Etiquetas del envase/empaque primario, secundario e inserto en original o sus proyectos, conforme al Reglamento Técnico Centroamericano de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano vigente.
10. Informe del Estudio de Estabilidad conforme al Reglamento Técnico Centroamericano de Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso Humano vigente.
11. Estudios de seguridad y eficacia. Todos los informes de los estudios clínicos deben haber sido elaborados en un periodo no mayor a 10 años o presentar su debida justificación si fuera mayor de este periodo.
12. a) Estándares primarios o materias primas estandarizadas.

- b) Estándares de las sustancias relacionadas y/o de los productos de degradación, cuando la metodología lo requiera.
13. Muestras de producto terminado, según cantidad armonizada para realizar los análisis, de acuerdo al Reglamento Técnico Centroamericano de Verificación de la Calidad de los Medicamentos vigente.
14. Un ejemplar de producto terminado³⁶.

2.5.2.1 Cancelación del Registro Sanitario

Un registro sanitario puede ser cancelado mediante las autoridades sanitarias, cuando se evidencie científicamente que el producto no es seguro o presenta alguna toxicidad, también porque se detecten alguna falsificación o alteración, en donde se demuestre que no posee las propiedades terapéuticas registradas o que los documentos han sido mal manipulados, incumpliendo las garantías de calidad y estabilidad declaradas en expediente, o que el titular del mismo lo solicite²¹.

2.5.2.2 Etiquetado del Envase Primario y Secundario

Para la identificación de los productos farmacéuticos proporcionados por diferentes droguerías, existe un reglamento que indica los rasgos o partes que obligatoriamente debe contener todo producto farmacéutico según su forma farmacéutica, que es la que facilita la dosificación de los principios activos por diferentes vías de administración, y es conforme al Reglamento Técnico Centroamericano de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano vigente mediante el decreto ejecutivo N°33416 (RTCA 11.03.02:04). “El objeto de este reglamento técnico es establecer los requisitos mínimos que debe cumplir el etiquetado de productos farmacéuticos para uso humano, tanto para los productos del territorio de los Países de la Región Centroamericana, como los extranjeros”³⁷.

En definición al envase/empaque primario es donde se guarda el producto terminado, es decir, el que tiene el contacto con la formulación del material que tenga el envase o empaque; depende de la estabilidad del medicamento o producto natural y de la vida útil que pueda presentar, y el envase o empaque secundario es el lugar donde se va a colocar el envase o empaque primario para protegerlo de factores externos cuando se almacene o se transporte desde

su fabricación hasta su destino final con el usuario, además de su distribución y comercialización²¹.

En etiquetado de envase primario y secundario, los requisitos mínimos que debe contener son los siguientes:

- a) Denominación del medicamento.
- b) Nombre completo del o los principios activos en su denominación común y su concentración bajo la modalidad de unidosis (formulaciones hasta dos principios activos).
- c) Nombre de la empresa responsable o laboratorio responsable o logotipo que identifique al laboratorio.
- d) Número de lote.
- e) Fecha de vencimiento.
- f) Contenido, en unidades (solo si se presenta en frascos).
- g) Forma farmacéutica (cuando no tenga envase o empaque secundario).
- h) Vía de administración (cuando no tenga envase o empaque secundario) para supositorios, óvulos, tabletas vaginales, aunque tenga envase o empaque secundario.
- i) Número de registro sanitario (cuando no tenga envase o empaque secundario)³⁷.

2.5.3 Riesgos Para la Salud al No contar con la Regulación de los Medicamentos

Uno de los objetivos de la medicación es mejorar el estilo de vida de las personas, y las personas que adquieren uno falsificado podría más bien verse afectadas de forma irreversible, ya que las cantidades de principio activo pueden no ser las óptimas, o desencadenarle una amenaza para su salud, pues “las alteraciones desviadas de sus composiciones podrían conducir a resultados de salud subóptimos y potencialmente letales”³⁴.

Además, de generar desconfianza hacia los sistemas de salud, un medicamento falsificado puede carecer de principios activos, por lo cual no funcionará ni será eficaz, provocando fallo terapéutico. Contener principios activos correctos en cantidad incorrecta lleva al fracaso terapéutico; por su parte, contener principios activos incorrectos desmejora los síntomas; tanto como ser fabricado en condiciones insalubres, presentando impurezas o que puedan ser de naturaleza tóxica por sus excipientes: dietilenglicol, cemento, jabón, talco, cal, tiza, pinturas industriales, en fin, utilizar sustancias prohibidas³⁸.

Cuando un medicamento está deteriorado o vencido, con documentación y manipulación del embalaje falsa, esto puede generar reacciones adversas, intoxicaciones y hasta la muerte. Las consecuencias graves pueden darse dependiendo de la cantidad y la concentración consumida, lo que conlleva al aumento de morbilidad del paciente³⁸.

Los pacientes, al no recibir el tratamiento establecido por el profesional de salud, pueden tener consecuencias que van a depender del tipo de enfermedad y de las comorbilidades que se tenga. En el mejor de los casos el paciente podría no recibir la dosis que necesita y la problemática no pasaría a más, pero las consecuencias pueden ser más peligrosas, por ejemplo, si es un antiepiléptico se pueden generar convulsiones, si es un antineoplásico no se evitará la proliferación de células cancerígenas, y es más letal si es una insulina puede derivar a coma diabético y muerte³⁸.

2.6 Seguridad Medicamentosa

En Costa Rica, gracias a los derechos humanos que se tienen, hay un merecimiento a tener acceso a medicamentos que hayan pasado todo el proceso y el control de calidad que necesitan para poder ser comercializados. Ahí radica el compromiso de las farmacéuticas, al ofrecer seguridad para el consumo de los medicamentos.

La seguridad del paciente se define como la ausencia de accidentes o lesiones prevenibles producidos en la atención médica. No es un fenómeno nuevo en la medicina, sin embargo, hasta hace sólo algunos años se han realizado pruebas científicas para analizar esta problemática. Esta situación condiciona altos costos económicos, deterioro en la relación médico-paciente, afecta la calidad de la atención médica, y lo más

relevante es que condiciona riesgos al paciente que ponen en peligro su vida y su salud. Los datos de la Organización Mundial de la Salud, indican que cerca del 77% de todos los casos notificados de falsificación de medicamentos o de calidad inferior a la norma se presentan en los países en desarrollo. Así mismo, se identificó que en la mayoría de estos países, al menos el 50% de todo el equipo médico está inutilizable o sólo se puede utilizar parcialmente, lo que provoca que se incremente el riesgo de causarles daño a los usuarios y al personal en salud³⁹.

Conjuntamente el farmacéutico que es el profesional encargado de velar por la salud del paciente, y de una manera ética y comprometida de guiar a los pacientes en el acceso de medicamentos eficaces y de calidad, con beneficios que superen a los costos y riesgos; recalcando el uso seguro y racional de los medicamentos, con el fin de alcanzar el máximo beneficio terapéutico. Asimismo, debe proteger a la población ante el uso inadecuado de los fármacos, cumpliendo con la función de dirigir de manera honesta y responsable los establecimientos distribuidores de las instituciones que integran el sistema de salud³⁸.

Además, se deben considerar otras definiciones para comprender la falta de seguridad que conllevan los productos fraudulentos, tales como:

Subdosificación: cuando el principio activo tiene una concentración inferior a la estándar, debido a lo cual el paciente no obtiene el efecto terapéutico o la dosis prescrita³⁸.

Sobredosificación o toxicidad: de manera resumida, es cuando un fármaco se administra con dosis superiores a las que están aprobadas; fisiológicamente, el organismo, al recibir excesiva dosificación, presenta una insuficiencia hepática o renal en el momento de metabolizar y eliminar el medicamento, causando así un grave deterioro en estos órganos⁴⁰.

Reacciones adversas: las reacciones adversas se describen con reacciones presentadas post administración de un medicamento, asociadas a problemas no deseados tras la dosis utilizadas para tratar o prevenir alguna patología, o modificar alteraciones de función biológica; por lo cual se lleva un seguimiento de todos los medicamentos por medio de la farmacovigilancia, para estudiar cualquier tipo de reacción⁴¹.

Automedicación: cuando una persona toma un medicamento sin algún diagnóstico o prescripción por parte de algún médico tratante, debido a alguna experiencia anterior o sin ella, actuando de una manera irresponsable por su propia iniciativa, hasta en contra del personal farmacéutico⁸.

2.6.1 Identificación de Medicamentos Falsificados

Al respecto de la identificación de medicamentos falsificados, se puede indicar:

En general es una tarea difícil. En muchas ocasiones se debe acudir a análisis de laboratorio y a consultar con el fabricante o titular del producto. No conviene adquirir ni utilizar medicamentos que son ofrecidos en lugares no autorizados, ni en internet, en establecimientos sin permisos del Ministerio de Salud, con falsa publicidad “milagrosa”, a precios extraños, por personas que no son profesionales en salud y más aún si se sabe que han estado en condiciones extremas de calor o humedad.

Es importante estar familiarizado con las presentaciones de los medicamentos que habitualmente consumimos para detectar con mayor facilidad cualquier cambio. Primer paso: revisar minuciosamente el empaque y etiquetado en busca de alteraciones, ruptura de sellos, faltas de ortografía, cambios de coloración, olores extraños, mala calidad y otros signos sospechosos. Etiquetado debe venir en idioma español. En Costa Rica no se admiten medicamentos con etiquetas complementarias⁹.

El etiquetado siempre debe indicar el nombre del medicamento, quién lo fabrica, el país de origen, el registro sanitario en Costa Rica, el contenido, el número de lote y la fecha de vencimiento o expiración. Se debe poner especial atención al número de lote y fecha de expiración, que no estén borrosos o alterados y que coincidan los datos del envase exterior (empaque secundario) con los del envase interior (empaque primario). El registro sanitario es dato obligatorio en el empaque, es un código alfa numérico que simboliza la autorización por parte del Ministerio de Salud. Podemos verificar el registro sanitario de casi todos los medicamentos que están autorizados en Costa Rica mediante la plataforma Regístrelo⁹.

Los análisis de laboratorio de los medicamentos determinan la calidad y seguridad para el uso del medicamento. Dichas inspecciones de los componentes revelan aproximadamente el 10% del suministro mundial de medicamentos. Por otro lado, los consumidores son engañados por réplicas idénticas de formulaciones auténticas³⁴.

2.6.1.1 Laboratorio de Análisis y Asesoría Farmacéutica LAYAFA de la Universidad de Costa Rica

En Costa Rica, se cuenta con un laboratorio en la Universidad de Costa Rica especializado en medicamentos, con el objetivo de garantizar la calidad y seguridad de todos los fármacos y productos naturales medicinales que se registran y comercializan en este país; este fue impulsado por las diferencias de regulación y estándares de calidad, con el fin de concordar con los requisitos necesarios y obligatorios en las diversos procesos que tengan relación con los medicamentos en cuanto a la fabricación, registro y control de calidad⁴².

Por lo anterior, en el decreto ejecutivo N°26727-S se acredita al LAYAFA para la realización de los análisis requeridos por el Ministerio de Salud en el estudio técnico de medicamentos, para su debido reconocimiento analítico que pueda ostentar en materia judicial resultados con capacidad científica el cumplimiento de idoneidad material y profesional, operando como laboratorios de prueba o ensayos en el campo de la salud humana⁴³.

2.7 Comercio Ilícito de Productos Farmacéuticos y Productos Naturales

El comercio de los medicamentos y productos naturales falsificados es una práctica que se presenta independientemente del nivel económico de cada país, ya que las ganancias económicas son la motivación de proceder a cometer dichas fechorías.

El comercio ilícito también es conocido como fuera de especificación, ya que no se cumple con estándar de calidad o controles en sus especificaciones; los productos medicamentosos no han sido evaluados ni aprobados por autoridades reguladores del país encargado, por lo cual son la venta y distribución de productos medicamentosos de manera fraudulenta, que adulteran su identidad y su composición¹⁰.

En materia legal, en Costa Rica se encuentra la ley N°5395 (Ley general de la salud), para evitar el tráfico de este comercio ilícito. El artículo 107 “prohíbe la importación, elaboración, comercio, distribución o suministro a cualquier título, manipulación, uso, consumo y tendencia para comercializar medicamentos deteriorados, adulterados o falsificados”.

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

En el presente capítulo se describe de forma integral el proceso por el cual se obtienen los datos precisos para el desarrollo de la investigación, con el fin de dar respuesta a la interrogante del problema y a los objetivos específicos planteados. Seguidamente, en la sección se relata cómo se realizó la indagación basada en el tipo de investigación, su alcance y el enfoque elegido; conjuntamente, se mencionan a detalle la manera en la cual se recopilan los datos, y mediante la metodología de la investigación, según el Dr. Roberto Hernández Sampieri, se discute el formato de investigación.

3.1 Tipo de Investigación (Tipo, Alcance y Enfoque)

Dicha investigación básica se fundamenta en un tipo estudio con propósito institucional, con un método inductivo, el cual conlleva a una revisión sistemática con estudios retrospectivos analíticos, que busca investigar un problema desde hechos particulares hasta generales, y se retrocede en el tiempo para analizar exposiciones previas al factor de riesgo, analizando en este caso las tendencias de las falsificaciones acontecidos en Costa Rica desde sus reportes en el 2009 hasta 2022⁴⁴.

El alcance de la investigación se constituye en estudios exploratorios que tienen como objeto examinar la problemática de la falsificación medicamentos. Al respecto, se tienen muchas dudas, indagándose desde nuevas perspectivas. También es un estudio descriptivo, ya que busca especificar las características, los grupos, las comunidades, los objetos o cualquier otro fenómeno que se someta a un análisis, recolectando datos sobre diversos conceptos (variables), aspectos o componentes del fenómeno que se investiga, es decir, se seleccionan cuestiones (variables), y después se recaba información sobre cada una, para representar lo que se investiga (describirlo) ⁴⁵.

Es decir, los estudios son tanto exploratorios como descriptivos, ya que además de inspeccionar y profundizar en los hechos ocurridos, se puede medir, así como recoger la información, especificando los eventos que denotan importancia para la salud pública, conociendo la incidencia pronunciada a través del tiempo.

El enfoque de la investigación es cualitativo, ya que se presta especial atención al rigor y al análisis de los datos. El diseño es cualitativo integral, en donde el proceso consiste en:

... descubrir categorías (patrones) que se encuentran en un conjunto de datos cualitativos y vincularlas para responder a las preguntas de investigación y, de ser posible, desarrollar una teoría; o bien un proceso, producto o situación; optimizar alguna estrategia o práctica individual, grupal o colectiva (por ejemplo, de una persona, una organización, una comunidad, un país)⁴⁵.

El diseño es cuantitativo no experimental, ya que se observa de manera natural los fenómenos ocurridos, y luego se analizan sin manipular variables. En la investigación se estudian hechos ya acontecidos, así como sus efectos. y esto hace que no se tenga control directo ni influencia sobre las variables independientes⁴⁵.

Por lo tanto, determina un enfoque mixto, ya que es una combinación entre enfoque cualitativo y el enfoque cuantitativo, una serie investigaciones que “puede utilizar los dos enfoques para responder distintas preguntas de investigación de un planteamiento del problema”²⁵.

Lo que se pretende hacer es recolectar y analizar los datos cuantitativos y cualitativos e interpretar la información en conjunto, agregando ventajas en cada uno de los enfoques desarrollando el tema ampliamente, ya que se van a cuantificar eventos y a describir los grupos farmacológicos y patologías involucradas, poblaciones afectadas, cuánta cantidad de cada grupo o población, el aumento, la disminución o la constancia de los casos por año.

3.2 Fuentes de Información

3.2.1 Primarias

Es el tipo de información recolectada de primera mano. La fuente primaria más consultada fueron las bases bibliográficas en libros, fichas técnicas y artículos científicos basadas en evidencia de alertas sanitarias de medicamentos falsificados enfocados con base en las que han ocurrido en Costa Rica, como el Ministerio de Salud y la importancia de su control según lo estudiado. Sistematizan en mayor medida la información, y se profundiza mejor para el desarrollo del tema, con la finalidad de comprender la incidencia de los eventos reportados, la regulación de los medicamentos y productos naturales; asimismo, buscar conceptos que esclarezcan y sustenten el marco teórico.

3.2.2 Secundarias

Para sustentar las fuentes bibliográficas, se obtuvo información procesada dada por una interpretación, análisis y reorganización de la fuente primaria. Son datos existentes que confirman hallazgos de otras investigaciones, así como artículos científicos, tesis, leyes, fuentes muy utilizadas como instituciones relacionadas con el tema de estudio, entre las cuales se destacan la Organización Mundial de la Salud y manuales elaborados según decretos de ley, como lo son los reglamentos técnicos centroamericanos.

3.3 Criterios de Búsqueda de la Información

Para encontrar información relevante, se utilizó como recurso el portal del Ministerio de Salud de Costa Rica (<https://www.ministeriodesalud.go.cr/>), y además se integraron en el motor de búsqueda Google Académico y en bases de datos como SciELO, PubMed, Redalyc, Elsevier, Dialnet, Kimuk, y Science Direct, donde se obtuvo la información sustentable para complementar los objetivos. Además, se usaron los operadores booleanos, que son herramientas para la búsqueda de información científica, los cuales son “or, not, and”.

Tabla 6. Criterios de búsqueda utilizados, según objetivos.

Objetivo	Descriptor / cantidad de resultados	Motores de búsqueda / Base de datos	Periodo de estudio	Idioma
1. Definir la clasificación de los productos medicamentosos falsificados de acuerdo con lo establecido por la Organización Mundial de la Salud.	a. Clasificación de productos medicamentosos. b. Medicamentos falsificados según la OMS.	Google Académico, SciELO, PubMed, Redalyc, Elsevier, Dialnet, Kimuk, y Science Direct	2012-2022	Español / Portugués / Inglés.

<p>2. Examinar los reportes de alertas sanitarias sobre eventos relacionados con la falsificación de los medicamentos y productos naturales en Costa Rica.</p>	<p>a. Reporte de alertas sanitarias en Costa Rica. b. Eventos por falsificación de medicamentos y productos naturales.</p>	<p>Google Académico, SciELO, PubMed, Redalyc, Elsevier, Dialnet, Kimuk, y Science Direct</p>	<p>2012-2022</p>	<p>Español / Portugués / Inglés</p>
<p>3. Identificar la problemática de la falsificación de medicamentos a nivel nacional en función del grupo farmacológico, forma farmacéutica, incidencia histórica y distribución de eventos por provincia.</p>	<p>a. Problemática de la falsificación de medicamentos. b. Grupo farmacológico. c. Incidencia histórica y distribución de eventos por provincia en Costa Rica.</p>	<p>Google Académico, SciELO, PubMed, Redalyc, Elsevier, Dialnet, Kimuk, y Science Direct</p>	<p>2012-2022</p>	<p>Español / Portugués / Inglés</p>
<p>4. Distinguir las consecuencias a nivel de seguridad, toxicidad, eficacia, y afectación a los sistemas de salud, farmacias comunitarias y compañías farmacéuticas, debido a la falsificación de medicamentos en el país.</p>	<p>a. Consecuencias según seguridad, toxicidad y eficacia de la salud según grupo farmacológico. b. Afectación a los sistemas de salud y compañías farmacéuticas.</p>	<p>Google Académico, SciELO, PubMed, Redalyc, Elsevier, Dialnet, Kimuk, y Science Direct</p>	<p>2012-2022</p>	<p>Español / Portugués / Inglés</p>

Fuente: Elaboración propia, 2022.

3.4 Criterios de Inclusión y Exclusión

En la Tabla 7 se pueden observar los criterios de búsqueda utilizados, así como motores de búsqueda, período de estudio e idioma, según cada objetivo del estudio.

Tabla 7. Criterios de exclusión e inclusión para la selección de artículos.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos y reportes donde los hechos hayan ocurrido solo en Costa Rica y en los últimos 15 años.	Artículos y reportes donde ocurran los hechos a nivel internacional hace más de 15 años.
Artículos y reportes sobre medicamentos y productos naturales falsificados.	Artículos y reportes sobre productos alimenticios falsificados.
Artículos y reportes sobre nivel de seguridad, eficacia y toxicidad de medicamentos y productos naturales.	Artículos y reportes sobre sobre nivel de seguridad, eficacia y toxicidad de productos alimenticios.
Artículos y reportes sobre alertas sanitarias por productos falsificados.	Artículos y reportes sobre alertas sanitarias por virus o bacterias.
Artículos y reportes de alertas por producto adulterado y sin registro sanitario.	Artículos y reportes de alertas de productos medicamentosos robados, dispositivos médicos o cosméticos adulterados.

Fuente: Elaboración propia, 2022.

3.5 Análisis de la Información

Para la búsqueda de información con tal de llevar a cabo esta investigación, como primer paso, a partir del portal del Ministerio de Salud de Costa Rica se extrajeron 168 reportes, entre el año 2009 y el 2022. Se excluyeron aquellas alertas sanitarias que no cumplían con el objetivo del tema, como por ser reportes que abordaban otro tipo de tiempo y espacio, alertas por robo de productos, alertas sanitarias que no se relacionan con medicamentos, y alertas que mencionaban afectación por alimentos o virus o bacterias, logrando así reducir el número a un total de 86 reportes.

Por todo lo anterior, en esta investigación busca exponer la situación de las alertas generadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica sobre productos médicos falsificados y subestándar (PMFS); además, se realiza una descripción de generalidades vinculadas a esta temática para referencia nacional. Para cumplir con ello, se realizó una revisión de la página web del Ministerio de Salud de Costa Rica (www.ministeriodesalud.go.cr), y se clasificaron las publicaciones de la sección alertas por productos en el mercado para el período comprendido entre enero 2009 y diciembre 2022. Se empleó el software Microsoft Excel® 2018, para el análisis estadístico, se registraron manualmente los datos para la ejecución de cálculos estadísticos correspondientes.

La observación documental se dedica a las tareas investigativas bibliográficas fundamentadas en escritos como libros, informes, artículos de revistas, documentos oficiales, entre otros. Luego, se consideró necesario iniciar con la revisión bibliográfica; seguidamente, ir organizando un archivo bibliográfico, en el cual se pone en orden toda la documentación que aplica los criterios de inclusión y exclusión. Se utilizaron artículos y reportes con mayor nivel de evidencia y recientes; además, fueron seleccionados de acuerdo con su contenido y el objetivo de la investigación, ya que abordan hechos que hayan ocurrido solo en Costa Rica y en los últimos 15 años; además, sobre artículos que evidencien de grupos farmacológicos involucrados por productos falsificados que mencionen sobre nivel de seguridad, eficacia y toxicidad de medicamentos y productos naturales, ya que tienen sustentable información que pudieron abarcar en la presente investigación.

Por lo tanto, para la elaboración de la revisión bibliográfica se utilizaron herramientas de búsqueda de tesis relacionadas al tema en estudio, en la biblioteca virtual de la Universidad Internacional de las Américas (UIA), y en motores de búsqueda como Google Académico y Redalyc; asimismo, se obtuvo información en libros y en las bases de datos SciELO, Dialnet, Kimuk, PubMed y Science Direct, empleando las siguientes palabras clave: “productos médicos falsificados y subestándar”, “productos naturales o medicamentos falsificados o adulterados”, “calidad subestándar o de baja calidad”, “subdosificación”, “sobredosificación”, “seguridad”, “eficacia”, “toxicidad” e “intoxicación de acuerdo con cada grupo farmacológico”. Las búsquedas fueron realizadas en los idiomas inglés, portugués y español.

Otros documentos importantes consultados fueron reglamentos, leyes y decretos registrados en el Sistema Costarricense de Información Jurídica (SCIJ) y el Ministerio de Salud (MINSA); adicionalmente, se consultaron documentos publicados por la OPS/OMS para el desarrollo de conceptos relacionados, más otros organismos internacionales afines con el tema como IPS e INTERPOL en los últimos 10 años, empleando palabras claves vinculadas a la falsificación de medicamentos y productos naturales, tales como legislación, regulación, reglamentación, registro sanitario, control de calidad, etiquetas, productos en el mercado, inspección y reportes relacionados al tema afín.

3.6 Clasificación de la Información según Niveles de Evidencia

La clasificación de evidencia según Sackett se encuentra en el anexo 1. Se define como una sistematización que jerarquiza la evidencia en niveles que van del 1 al 5, en el que el nivel 1 es la mejor evidencia y el nivel 5 es el nivel menos bueno. Esta clasificación es pionera y ha servido de base para el desarrollo de clasificaciones más completas⁴⁶. En la Tabla 8 se observa la cantidad de artículos y su porcentaje según el nivel de evidencia utilizados en el análisis de resultados de esta investigación.

Tabla 8. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	%
1	Revisión sistemática con meta-análisis	0	0	0%
2	Revisión sistemática con cohorte	1	1	6%
3	Estudios observacionales	1	4	25%
	Revisiones sistemáticas con estudios observacionales	3		
4	Estudios transversales	2	6	38%
	Estudio cuasi experimental	0		
	Estudios de enfoque mixto	3		
	Estudio cuantitativo y sistemático	0		
	Estudio descriptivo comparativo	0		
	Estudios cualitativos	1		
5	Revisión bibliográfica	5	5	31%
Total		16	16	100%

Fuente: Elaboración propia, 2023.

CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En el presente capítulo se presenta la información obtenida durante la investigación para analizar las alertas sanitarias relacionadas con la falsificación de medicamentos y productos naturales, y su importancia en el control de estos productos por parte del Ministerio de Salud de Costa Rica, con el fin de brindar respuesta a cada uno de los objetivos específicos planteados, tras un debido escudriñamiento en la página del Ministerio de Salud y según la metodología especificada en el capítulo III.

4.1 Resultados del Objetivo N° 1. Clasificación de los Productos Medicamentosos Falsificados de Acuerdo con lo Establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS)

En cuanto a los resultados obtenidos de diferentes referencias bibliográficas, se pudieron encontrar diversas definiciones de los productos medicamentosos falsificados. A lo largo de los años, se han especificado los tipos de clasificación en los que es posible acomodar las anomalías de dichos productos encontradas en diferentes casos, además de determinarse un mismo dialecto a nivel mundial, con el fin de estar sintonizados en la búsqueda y la captura de los comercios ilícitos involucrados.

De manera resumida, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define los medicamentos falsificados como “Productos Médicos Falsificados” y menciona que “son productos médicos que tergiversan deliberada o fraudulentamente su identidad, composición u origen”⁴⁷.

Anudado a lo anterior, se entiende que los productos médicos falsificados pueden o no incluir en su formulación la dosis terapéutica adecuada, contener o no el principio activo mencionado en su envase primario, así como otros excipientes no registrados que pueden ser tóxicos hasta mortales⁴⁷.

Para el 2021, la OMS deduce que el 10% de los productos del mercado farmacéutico global derivan de medicamentos falsificados, pero en relación con los países subdesarrollados, la problemática se agrava a un 25%; es decir, que en Costa Rica el consumo de PMFS puede cotemplarse en una cuarta parte de ese comercio³.

Como ejemplo, se tiene el caso dado en Indonesia en el 2016, en el cual 1500 niños fueron inyectados con vacunas falsas. La Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos (NMRA) alertó sobre la presencia de estos productos falsificados en 37 instalaciones de salud del sector privado en nueve provincias de Indonesia, e investigaciones posteriores informaron que estas vacunas ya habían sido usadas y fueron rellenadas, tras ser recolectadas por la red organizada de limpiadores de hospitales. Se menciona que este caso fue impulsado por médicos que compraron vacunas a proveedores no registrados para maximizar sus ganancias debido a la demanda irracional de los pacientes⁴⁸.

Otro caso reciente de medicamentos falsificados se dio en Estados Unidos, en agosto del 2021, cuando se encontraron circulando versiones falsificadas de terapias para la prevención y tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de un fabricante farmacéutico Gilead, que en ciertos casos contenían productos analgésicos y antipsicóticos dentro de frascos falsificados de Biktarvy y Descovy. Aproximadamente 85.247 frascos de estos productos estaban en la venta de los distribuidores mayoristas; además, en su investigación se reveló que las farmacias compraron dichos frascos de distribuidores no autorizados con documentos declarados del medicamento fabricado, los cuales eran falsos³⁴.

Durante la decimoséptima reunión mundial de la OMS el año 2017, se establece la nomenclatura de los productos médicos falsificados y subestándar (PMFS) para la unificación de diferentes terminologías relacionadas, por lo que, en Costa Rica, el Ministerio de Salud conforma la Comisión Nacional contra Productos de Interés Sanitario Falsificados e Ilícitos, que tiene como objetivo identificar, analizar, evaluar y abordar casos sospechosos de falsificación de medicamentos y otros productos de interés sanitario³.

La OMS también ha definido esas categorías, que puede que no se consideren dentro del tema de falsificación, pero que son de interés para la salud pública y su estudio sí se relaciona con algún riesgo en falsificarlos de manera deliberada. Por lo anterior, clasifica en un tema general los “productos médicos de calidad subestándar y falsificado”, y es considerable entender cada definición para poder contemplarlo en el estudio, los cuales se dividen en productos médicos de calidad subestándar y los productos médicos no registrados, o sin licencia.

Los productos médicos de calidad subestándar son “denominados también productos «fuera de especificación», son productos médicos autorizados que no cumplen ya sea las normas de calidad o sus especificaciones, o ambas”⁴⁷.

La OMS describe los productos farmacéuticos de calidad inferior como productos farmacéuticos genuinos que no cumplen con los estándares de calidad que se han establecido para ellos. Un producto de calidad inferior, según la Farmacopea de los Estados Unidos, es aquel que tiene una marca legal o es genérico, pero que no cumple con los criterios internacionales de fuerza, pureza, calidad o empaque¹⁵.

Entonces, para diferenciar mejor, se puede decir que la contribución al resultado de productos deficientes se puede dar por la falta de profesional capacitado, procesos de fabricación poco supervisados e infraestructura poco calificada, mientras que los falsificados son consecuencia de acción delictiva, por lo que tanto los productos genéricos como de marca pueden ser falsificados. Por lo cual, “hay dos tipos de medicamentos que son de mala calidad; uno es de calidad inferior, mientras que el otro es una falsificación”¹⁵.

En Nigeria, por ejemplo, se ha demostrado la calidad inferior a la estándar en el caso de los medicamentos para bajar la presión; son el 24,6% de la amlodipina y el 31,9% del lisinopril, y el 24,3% de los medicamentos genéricos de otros países africanos. Debido a que Nigeria tiene una limitada capacidad de fabricación, no cuenta con el cumplimiento de buenas prácticas de manufactura, almacenamiento y distribución, además de un insuficiente sistema regulatorio de medicamentos y profesionales capacitados, junto con desabastecimiento de materia prima y de medicamentos para la presión arterial, lo cual fue el detonante, en conjunto con su alto costo. Pero lo que más afecta es que no existe control del ingreso del principio activo, lo que ocasiona que la calidad de estos medicamentos se vea reducida⁴⁹.

En Tanzania existe el mayor registro de productos falsificados y subestándar, se da en alrededor de un 30%. Se menciona que la mitad de los medicamentos importados que son de baja calidad terminan siendo falsos, aunque en los resultados realizados en la vigilancia post comercialización entre los años 2015 a 2020, la autoridad gubernamental mostró que más del 90% pasaron la prueba de calidad de los productos analizados¹⁵.

Los productos médicos no registrados o sin licencia “son productos médicos que no se han sometido a la evaluación y/o aprobación por los organismos nacionales o regionales de reglamentación para el mercado en el que se comercializan/distribuyen o usan, a reserva de las condiciones permitidas”⁴⁷.

Para mencionar un ejemplo, en el periodo de 2012 a 2017 se realizó un análisis de notificaciones y medidas sanitarias dadas en Brasil de medicamentos, cosméticos, desinfectantes, sangre y componentes sanguíneos y productos para la salud; donde los medicamentos representaron mayor porcentaje, 38,5%. Se logró identificar un 22,7% de medicamentos comercializados sin registro sanitario; además, se señala también la lista encabezada por productos naturales comercializados sin registro sanitario, sumándose a los medicamentos no identificados y sin registro sanitario a un 22,1% de las notificaciones analizadas, esto proporciona un gran riesgo para la salud ya que se desconoce la composición, la falta de pruebas de calidad, seguridad y su eficacia, que no fueron presentadas ante el ente regulador⁵⁰.

Además, en el 2015 en Brasil los principales motivos para la negación de registro de medicamentos por causas administrativas fueron planteadas en los dictámenes de rechazo y constituyen incumplimiento de plazos (61,7%), evaluación preliminar del proceso (19,8%) e insuficiencia de documentación para el análisis técnico (18,5%). La divulgación de tales razones contribuye a la transparencia del proceso regulatorio, orientaciones internas y externas sobre la aplicabilidad de los actos normativos⁵¹.

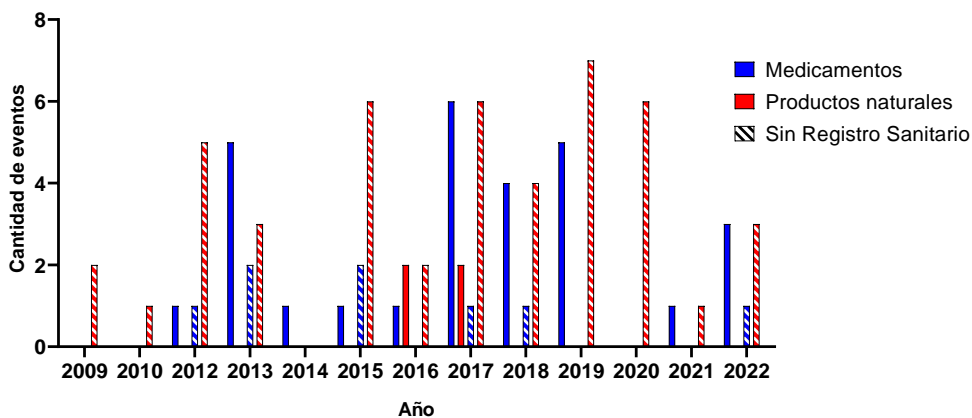
Finalmente, según estas definiciones, al desconocer la procedencia de los productos médicos de calidad subestándar y falsificados que pueden no tener las buenas prácticas de manufactura, lo cual no certifica la calidad con personal profesional calificado, lo que ocurre es que esos productos no se hayan producido en buenas condiciones y hace que contengan un alto porcentaje de impurezas o microorganismos, entre otros⁴⁷.

4.2 Resultado Objetivo N°2. Reportes de Alertas Sanitarias sobre Eventos Relacionados a la Falsificación de los Medicamentos y Productos Naturales en Costa Rica

Con base en las alertas sanitarias emitidas por el Ministerio de Salud de Costa Rica (MINSa), se realizó el estudio de los medicamentos y productos naturales falsificados solo en Costa Rica a partir del año 2009 a la fecha. Cabe indicar que en dichas alertas también se mencionan productos medicamentosos falsificados detectados en otros países ante la posibilidad de la presencia del producto en el territorio nacional por parte de la red Combate Médicos Subestándar y Falsificados de la Organización Panamericana de la Salud, mas no se tomaron en consideración para el presente análisis.

Por otra parte, si se consideran los productos sin registro sanitario, ya que suelen estar vinculados al comercio ilícito en la distribución de los productos falsificados porque no cumplen los requisitos en el etiquetado y registro sanitario establecido según el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.59:11, entonces los productos medicamentosos que no cumplen con la legislación son un problema de salud pública, ya que existe la probabilidad de que estén alterados en la dosis recomendada, adulterados, sin el principio activo o con un placebo y con excipientes tóxicos, sin un respaldo mediante el cual se demuestre su calidad y seguridad para la salud de los usuarios.

Gráfico 1. Cantidad de eventos reportados según el año publicado en el periodo enero 2009-diciembre 2022.



Fuente: elaboración propia a partir de datos generados en la página web del Ministerio de Salud de Costa Rica, 2023.

En el análisis de las alertas sanitarias emitidas por MINSA, se reportaron 86 crímenes farmacéuticos a partir del año 2009. Cabe mencionar que antes de esa fecha MINSA no presentaba reportes en la página web digital, estos eventos representa un 88% a partir del año 2013, con un aumento de 47% en los últimos cinco años.

Al inicio de los reportes de alertas sanitarias, solo se presentaron eventos de productos naturales falsificados (2009 y 2010). En el 2011 no hubo ningún tipo de evento, y ya a partir del 2012 comenzaron a presentarse más casos en cada tipo de crimen, menos en los productos naturales falsificados.

Según lo que muestra el gráfico 1, el año cuando más hubo eventos de medicamentos falsificados fue en el 2017 (seis eventos), y de los productos naturales falsificados solo se dieron entre los años 2016 - 2017 en todo el periodo analizado, un total de cuatro eventos. En los años 2013 y 2015 se mostró la mayor cantidad de medicamentos sin registro sanitario, un total de cuatro eventos; y el año cuando hubo más reportes de productos naturales sin registro sanitario fue en el 2019 (siete eventos).

Por consiguiente, se muestra un aumento pronunciado de reportes de fármacos falsificados entre los años 2017 y 2018, un total de 15 eventos. En el 2020 no se reportan casos de falsificaciones, solo de productos naturales sin registro sanitario; pero a partir del 2021 los casos han venido en aumento en todos los tipos menos en producto natural falsificado; un 67% se dio el incremento tanto de los fármacos falsificados como de los productos naturales sin registro.

Para un mayor escrutinio de los datos se tiene que en el 2014 solo se presentó un caso de medicamento falso; y solo en el 2017 se dieron todos los tipos de casos, un total de 15 alertas sanitarias, y fue el año cuando se dio la mayor cantidad de eventos.

Para resumir, se detectó un total de 28 medicamentos falsificados y 8 medicamentos sin registro sanitario; 4 productos naturales falsificados y 46 productos naturales sin registro sanitario. En comparación con hace cinco años, la cantidad de casos de fármacos sin registro sanitario se mantiene, y con respecto a los medicamentos falsificados y productos naturales sin

registro sanitario, hubo una disminución de un 25%; sin embargo, no se han realizado reportes de productos naturales falsificados desde el 2017.

En una investigación realizada en el 2021 se menciona que “en el año 2017, se decomisaron 220,000 unidades de medicamentos irregulares por parte del Ministerio de Salud, lo que significó un aumento de 5,5 veces en la cantidad de fármacos irregulares decomisada en el año 2016”³.

Además, se menciona en dicho artículo sobre un operativo interinstitucional realizado por la Comisión Nacional contra Productos Falsificados e Ilícitos en las zonas de Upala, La Cruz y Liberia en el año 2019, donde decomisaron alrededor de 10.482 unidades de productos ilegales, entre ellos se encontraban medicamentos³.

El aumento mostrado estos dos últimos años tanto para los medicamentos falsificados como para los productos naturales sin registro sanitario, no muestra gran relevancia, pero si no se le presta la debida atención, puede ocurrir lo que sucedió hace cinco años, cuando se dieron varios eventos sostenidos cada año; por lo cual, la falencia del sistema de vigilancia sanitaria viene a favorecer la propagación de estos productos, y esto implica que las entidades reguladoras inspeccionen con más regularidad todos los mercados donde circulen productos medicamentosos, ya que la supervisión y la vigilancia que han venido dando no han sido las más adecuadas, puesto que el resultado lo demuestra.

Con respecto a la lista de alertas sanitarias emitidas por MINSA en su página web, no esclarece bien el rubro de productos en el mercado; un apartado donde solo se reporten los productos medicamentosos falsificados y subestándar, lo cual hace difícil la búsqueda para el profesional en salud que trabaja en farmacias comunitarias o industriales, para estar al tanto y dar seguimiento a estos casos, y así se puedan detectar de manera mas ágil dichos productos en el mercado.

Posteriormente, como se evidencia en el Gráfico 1, los productos naturales sin registro sanitario representan la mayoría de las alertas sanitarias detectadas por el MINSA. Se destacan entre ellos casos que, además de no contar con la debida autorización para su comercialización,

se encontraban adulterados con otros tipos de principios activos o ingredientes no declarados en la etiqueta y promocionados la mayoría, para mejorar el desempeño sexual.

Además, se suele pensar de manera inocente que como estos productos vienen de una fuente natural, los ingredientes son inofensivos, inocuos y hasta seguros, con lo cual es fácil engañar al consumidor sin que se le preste mucha atención. La falsificación de los productos naturales se viene dando por varios motivos, una es por su alto consumo como, por ejemplo, la manzanilla, que también la falsifican con otra especie con similitudes morfológicas; otra es por la presentación en la que vienen, la forma en polvo es fácil de manipular y se le pueden agregar ingredientes de relleno como otras partes de la planta que no son autorizadas; en otros casos igualmente ocurre la adulteración por poca disposición en lugares demandantes⁵².

Tabla 9. Cantidad de eventos reportados casas comerciales involucradas de los medicamentos y productos naturales falsificados en el periodo enero 2009-diciembre 2022.

CASAS COMERCIALES	CANTIDAD
Casas Nacionales	2
Casas extranjeras	13
No se indica	8

Fuente: elaboración propia a partir de datos generados en la página web del Ministerio de Salud de Costa Rica, 2023.

Dentro de la mayoría de los productos medicamentosos falsificados se observa en la Tabla 9 que vienen de casas comerciales extranjeras, en un total de 12 laboratorios, algunos con renombre y muy reconocidos; cabe mencionar en orden cronológico a Biokemical, Merck, Pfizer, Knovel Pharma, West-Ward, PiSA Farmaceutic, Hospira, Roche, Johnson & Johnson, Medix, Grunenthal, Novartis y Bayer.

Dentro de los 28 eventos de medicamentos falsificados, en 8 de esos casos no se indicaron en los reportes los laboratorios involucrados, por lo que se deduce que no venía muy claro en la etiqueta o eran de laboratorios clandestinos no identificados, o simplemente no se tomó esa nota, mas no está claro.

Por otra parte, según lo investigado, se observaron dos casas comerciales nacionales involucradas, tales como Gutis y Laboratorios El Maná. Los medicamentos falsificados en estos casos fueron Norgylen, y Tadalafilo, respectivamente.

Anudado a lo anterior, el primer caso reportado como falsificación de un medicamento fabricado en Costa Rica fue un anticonceptivo oral, y las características por las cuales lo identificaron fue porque:

Se determinó que la falsificación presentaba diferencias en las características de las tabletas, las dimensiones, el sellado e información presente en el blíster. Además, la cartulina utilizada en el empaque presentaba un grosor diferente y tenía errores de impresión. Encima, la etiqueta de inviolabilidad no concordaba con la utilizada por la compañía y el código Datamatrix falsificado generaba un error. Cabe destacar que, a pesar de las diferencias descritas, en el análisis del medicamento falsificado se determinó que correspondía al mismo principio activo y en las concentraciones esperadas³.

Por otra parte, MINSA debe ser más metódico al momento de recabar la información, profundizar en sus investigaciones, inspeccionando en mayor espacio otros lugares que infundan sospecha de la venta de estos productos. Conocer los laboratorios involucrados es un dato significativo, ya sea para reportarlos al titular del producto, para que este tome las medidas del caso, o para tener al tanto a la población, farmacias comunitarias y al personal de salud, de los laboratorios no autorizados que distribuyen producto ilícito y sea más fácil de captar, así como de combatir esta actividad. Al mismo tiempo, determinar si la actividad ilícita viene del todo de casas comerciales extranjeras o es un comercio negro que se está dando internamente en el país, lo que hace sospechar que ese 28,5% puede venir de laboratorios clandestinos, que surgen como nuevo objetivo para las autoridades al tener que indagar y detectar la fuente principal del delito.

Tabla 10. Cantidad de eventos reportados según modalidad de venta de los medicamentos y productos naturales falsificados en el periodo enero 2009-diciembre 2022.

MODALIDAD DE VENTA DE MEDICAMENTOS	CANTIDAD
Productos bajo prescripción médica	28
Productos de venta Libre	0

Fuente: elaboración propia a partir de datos generados en la página web del Ministerio de Salud de Costa Rica, 2023.

En Costa Rica, la venta libre de medicamentos al consumidor está regulada por el decreto ejecutivo N° 39983-S, y en la lista de los medicamentos falsificados estudiados en el periodo 2009 - 2022 no se encuentra ninguno que sea de venta libre en la lista autorizada por MINSA. Se obtiene que la totalidad de los fármacos falsificados son productos bajo prescripción médica y que en algunos se ocupa receta médica obligatoria, como lo son los antibióticos, anfetaminas y prostaglandinas, entre otros.

No existe evidencia de los productos de OTC (*Over The Counter*), como se observa en la Tabla 10. Estos fármacos son comercializados fácilmente debido a su menor control en establecimiento no farmacéutico y farmacéutico, cuyos datos farmacológicos denotan que son de bajo riesgo o no existe riesgo para el consumidor, pero es preocupante la comercialización de medicamentos que necesitan prescripción médica, y más aún que podrían causar mayores riesgos en la salud de los que lo adquieren o administran debido al margen de seguridad del producto.

En perspectiva de la modalidad en la que la población está obteniendo ciertos productos ilegales, están también incurriendo de una manera no apta para consumir ese producto, es decir, se están automedicando a expensas de poner en riesgo su salud, debido a que los medicamentos deben ser primeramente prescritos por un médico de cabecera que conozca bien la patología de esa persona; además, si tiene otras enfermedades por las que pueda dicho producto pueda afectarle; en fin un supervisor de la salud como lo es el farmacéutico que intervenga en una buena guía para su administración.

Por consiguiente, se evidencia que la venta de medicamentos falsificados se da más que todo en lugares no autorizados, como centros comerciales, tiendas, ferias e incluso las personas indican que se lo compraron a vendedores ambulantes. Estos son lugares donde no se toman las medidas para una debida conservación del producto medicamentoso.

4.3 Resultados de Objetivo N° 3. Problemática de la Falsificación de Medicamentos a Nivel Nacional en Función del Grupo Farmacológico, Forma Farmacéutica, Incidencia Histórica y Distribución de Eventos por Provincia

En cuanto a los tipos de medicamentos ofertados en una sociedad, van a depender de distintas variantes con respecto a otra sociedad, así como del tipo de país, si es desarrollado o subdesarrollo; de las necesidades propias de cada país; y esto es lo que analizan las redes criminales antes de salir a distribuir un producto ilícito. Uno de los factores de los que más se aprovechan es del nivel económico de cada lugar, donde el acceso a medicamentos es difícil, ya que no se cuenta con los recursos económicos para adquirirlos, por lo que la venta barata de medicamentos que salvan vidas los convierte en unos de los fármacos más tentativos de conseguir de manera clandestina.

4.3.1 En Función del Grupo Farmacológico

Tabla 11. Cantidad de eventos reportados según grupo farmacológico de los medicamentos y productos naturales falsificados en el periodo enero 2009-diciembre 2022.

GRUPO FARMACÓLOGICO	CANTIDAD
Gonadotropinas	1
Aminoácidos y derivados	1
AINEs	3
Vitaminas	2
Glucocorticoides	1
Agentes Adrenérgico y dopaminérgicos	2
Betabloqueador adrenérgico	1
Solución electrolítica	1
Antifibrinolíticos	1
Progestágenos y estrógenos	2
Antibacterial	1
Antialopécico	1
Anfetamina	1
Analgésico / Analgésico Opioide	1
Andrógenos	1
Prostaglandinas	1
Urológicos	7
Total	28

Fuente: elaboración propia a partir de datos generados en la página web del Ministerio de Salud de Costa Rica, 2023.

En relación con el grupo farmacológico, se detectaron 17 tipos, como se observa en la Tabla 11. De los 28 medicamentos falsificados encontrados, la mayor cantidad de eventos se inclinan al grupo de urológicos, en un total de siete casos, seguido de los AINEs, con un total de tres casos; posteriormente, las vitaminas (B₁-B₆-B₁₂), los agentes adrenérgicos – dopaminérgicos y los progestáesgenos– y estrógenos, con un total de dos eventos cada uno.

Según lo investigado, es sorprendente observar cómo los fármacos urológicos representan el 25% del total de los medicamentos falsificados (adulterados). Su circulación en el país se empezó a dar en el 2013, observándose también eventos constantes en el 2014. Estos productos son buscados no para tratar una patología en sí, sino para hacer uso recreativo por personas, en especial hombres que no son diagnosticados con alguna patología como disfunción eréctil, pero los usan para mejorar el desempeño sexual. El caso preocupante es que en el análisis de estas drogas por medio de laboratorios LAYAFA, se evidencia que estos productos contienen uno o más principios activos (Sildenafil+Tadalafil), no mostrados en la etiqueta, y en algunos casos las concentraciones de principio activo duplicaron el rango terapéutico permitido; además, presentan un grave riesgo de salud en personas que no han sido previamente valoradas por un médico, y pueden provocar la aparición de reacciones adversas de diversa gravedad⁵³.

En relación con los AINEs, el principio activo más falsificado fue el del Diclofenaco Sódico detectado con las marcas Artribion, Dolo Neurobion N y Voltaren, por lo cual, en los reportes se menciona que tenían alteraciones en cuanto a que no contenían el principio activo o traían menor concentración de lo que decía en la etiqueta⁵³.

Conjuntamente, de los siguientes grupos farmacológicos, en sus reportes se menciona que las vitaminas con el nombre comercial de Neurobion 25000 no contaban con dos vitaminas de las tres que reportaba la etiqueta (B₁-B₆-B₁₂); en referencia al anticonceptivo con el nombre comercial detectado como Norgylen, en este caso sí presentaba los principios activos mencionados en la etiqueta pero con un menor porcentaje de fuerza; y con respecto al antibiótico falsificado citado en las alertas sanitarias, el Ceftriaxona con el nombre comercial Rocephin, presentó la anomalía de tener otro principio activo, es decir, contenía Cefazolina y contaminantes⁵³.

Se evidencian varios grupos farmacológicos involucrados; sin embargo, se puede observar que en medicamentos para enfermedades crónicas como hipertensión, diabetes y hipercolesterolemia el tráfico es muy bajo o nulo; al contrario, se muestra gran variedad de fármacos involucrados en la resistencia corporal, estimulantes potenciadores, productos para satisfacer necesidades personales y estéticas, así como productos adictivos para tratar dolores agudos, que las personas adquieren sin ser prescritos por un médico, y muchos sin estimar alguna enfermedad que tenga.

Debido a lo anterior, es importante que los entes reguladores, comités de control de medicamentos falsificados, junto a farmacovigilancia y el centro de intoxicaciones, trabajen en conjunto a nivel nacional y generen soluciones indagando profundamente en el motivo de diferentes eventos adversos, fallos terapéuticos e intoxicación, que muchos pueden haberse derivado por el uso de un producto falsificado, ya que la falta de integración de bases de datos no contribuye a la oportuna identificación de dichos productos.

Tabla 12. Cantidad de eventos reportados según patología presentada para los medicamentos y productos naturales falsificados en el periodo enero 2009-diciembre 2022.

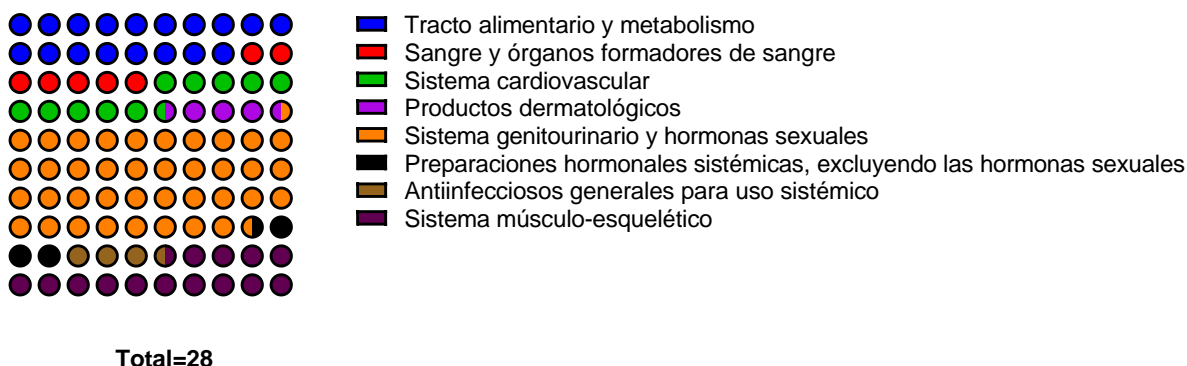
PATOLOGÍA	CANTIDAD
Metabolismo lipidico	1
Deficiencia metabolica	1
Antiinflamatorio y antireumatico	2
Deficiencia de vitaminas y regeneracion de nervios	2
Corticoide antiinflamatorio	1
Hipotencion	2
Taquiarritmias-migraña	1
Insuficiencia de fosforo y potasio	1
Hemorragias	1
Anticonceptivo	2
Cefalosporinas 3era generación	1
Alopecia androgenica	1
Antiinflamatorio con efecto sinergico con vitaminas neutrópicas	1
Anorexigenico	1
Dolor moderado a intenso	1
Hipogonadismo	1
Ulceraduodenal	1
Disfuncion erectil	7
Total	28

Fuente: elaboración propia a partir de datos generados en la página web del Ministerio de Salud de Costa Rica, 2023.

Con respecto a las patologías relacionadas indicadas según literatura, sobre los medicamentos mencionados en los reportes como falsificados, se puede decir que la patología a la cual más apuestan los delincuentes es a la disfunción eréctil, que también en la clínica se usa para tratar la hipertensión arterial pulmonar.

Se muestra entonces en la Tabla 12 que la mayor cantidad de confiscación de medicamentos tuvo relación con aquellos cuyo objetivo era tratar la disfunción eréctil, y que otras patologías que usualmente son de tendencia para los malhechores incluyen hipotensión, anticoncepción, deficiencia de vitaminas - regeneración nerviosa, y aquellas relacionadas a tratar dolores agudos ó crónicos, como antiinflamatorios y antireumáticos.

Gráfico 2. Cantidad de eventos reportados según Clasificación Anatómica Terapéutica de los medicamentos y productos naturales falsificados en el periodo enero 2009- diciembre 2022.



Fuente: elaboración propia a partir de datos generados en la página web del Ministerio de Salud de Costa Rica, 2023.

Los sucesos abarcan las categorías A, B, C, D, G, H, J, M de la Clasificación Anatómica Terapéutica (ATC) de la OMS e implican la falsificación. Los principales fármacos involucrados en orden decendente que según su patología a la que pertenecen son: sistema genitourinario - hormonas sexuales, tracto alimentario - metabolismo, sistema músculo – esquelético y el sistema cardiovascular.

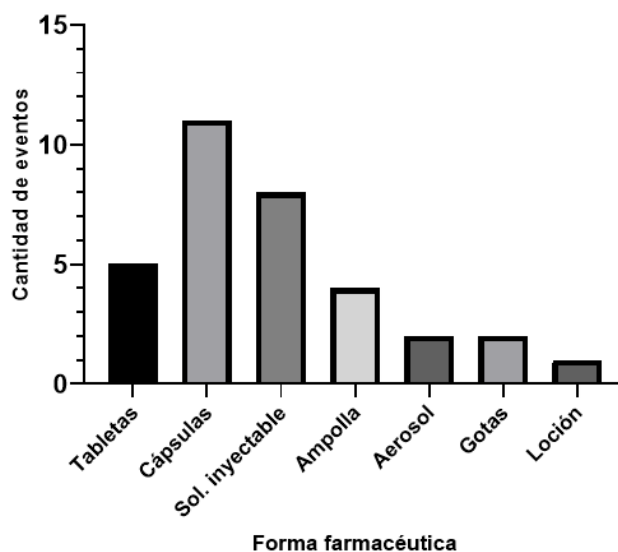
En el Gráfico 2 se observa con mayor falsificación al grupo de sistema genitourinario – hormonas sexuales con un 39%, tracto alimentario – metabolismo con 18%, el sistema músculo – esquelético con un porcentaje de 14%, el sistema cardiovascular con 11%, a los agentes de sangre – órganos formadores de sangre con 7%, y con menor falsificación se tiene las preparaciones hormonales sistémicas (excluyendo las hormonas sexuales), productos dermatológicos, antiinfecciosos generales para uso sistémico en 3,66% cada uno.

Al analizar mejor este estudio, es posible inferir que la población costarricense busca fármacos cuyas características de uso demandante los hagan más atractivos para los delincuentes; además, compete en necesidades de fármacos que van relacionados con el estilo de vida con los más falsificados, en el que la tendencia deduce que hay una prevalencia de medicamentos para la disfunción eréctil, para adelgazar, analgésicos opioides y antiinflamatorios, así como sustancias dopantes.

4.3.2 En Función de la Forma Farmacéutica

La problemática de falsificar indiferentemente la forma farmacéutica radica en la estabilidad química, física y del desempeño del fármaco con el paso del tiempo. Cada forma farmacéutica debe respaldar la caducidad determinada, la cual es uno de los indicadores de la estabilidad del medicamento. Asimismo, las propiedades de los excipientes pueden afectar la biodisponibilidad, y se requiere analizar la forma farmacéutica para garantizar su uniformidad⁵⁴.

Gráfico 3. Cantidad de eventos reportados según forma farmacéutica de los medicamentos y productos naturales falsificados en el periodo enero 2009-diciembre 2022.



Fuente: elaboración propia a partir de datos generados en la página web del Ministerio de Salud de Costa Rica, 2023.

En el Gráfico 3 se observa una mayor falsificación según la forma farmacéutica de las cápsulas, con un 33,3%, en sucesión de las soluciones inyectables, con 24,2%; tabletas, con 15,2%; ampollas, con 12,1%; y con menor porcentaje, sin restarle importancia, se tienen los aerosoles y gotas orales, con 6,1% cada uno, y lociones con 3,0%. Se reporta la incautación de siete tipos de formas farmacéuticas falsificadas.

Anudado a lo anterior, se evidencia con mayor falsificación a las cápsulas. Se puede deducir que estas formas farmacéuticas son escogidas por el mercado ilícito debido a su fácil preparación, por lo general se fabrican con gelatina de dos piezas y usualmente están compuestas por el fármaco y al menos un excipiente; al mismo tiempo, es de uso comercial común.

Se debe tener presente lo que establece la Farmacopea de los Estados Unidos, sobre cada forma farmacéutica, puesto que deben pasar obligatoriamente por pruebas específicas para cada una, para verificar la calidad y seguridad, y esto es lo que hace que, ya validadas, den paso a su autorización para ser comercializadas. Por lo cual, sería perjudicial si consumen una tableta o

cápsula falsificada que no cumplan con la estabilidad, con los procedimientos de prueba de liberación in vitro, como disolución y desintegración ya que ofrecen una medición de la uniformidad continua del desempeño a través del tiempo⁵⁴.

Asimismo, se realiza la prueba de ruptura y friabilidad de las tabletas, puesto que, si no cumplen, se tendrían problemas con la desintegración en el momento de su administración, y la cantidad de principio activo podría estar disminuida en el momento cuando se transportan, más aún si no se cuenta con un envase apropiado. Por otra parte, por ejemplo, si hay problemas con la cubierta de las cápsulas, existe un riesgo de que ocurran interacciones no deseadas, al tener contacto con los compuestos⁵⁴.

Sobre las preparación de soluciones para inyectables y ampollas, es de cuidado, ya que son medicamentos que se inyectan a través de la piel u otro tejido de barrera externo; por eso, una de las pruebas que las distinguen es la esterilidad; además, deben evaluarse pruebas de endotoxinas bacterianas o prueba de pirógenos, para evitar la propagación de gérmenes, al mismo tiempo se deben aplicar pruebas para determinación de partículas y excluir la presencia de materia extraña y partículas observables⁵⁵.

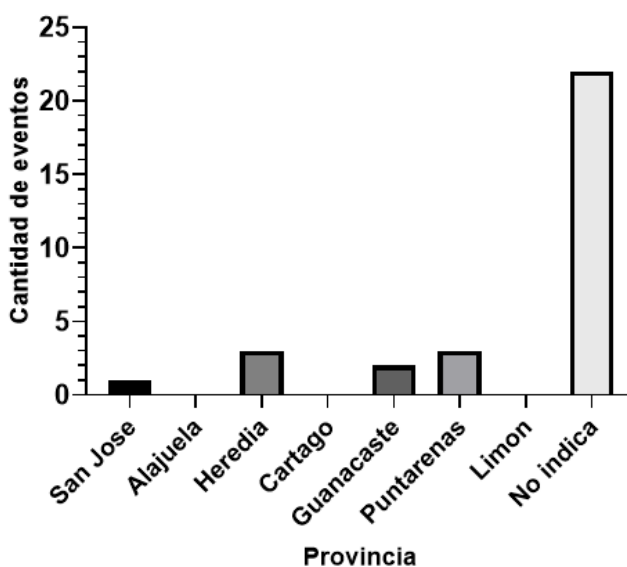
A pesar de lo mencionado anteriormente, las soluciones y ampollas ocupan el segundo y cuarto lugar respectivamente para usarse como forma farmacéutica en los medicamentos falsificados. El problema puede presentarse al no inspeccionarse bien su proceso de preparación, así como su verificación, según lo establece la farmacopea, lo cual podría repercutir en un pH y tonicidad inadecuado, que contengan partículas extrañas, que no esté libre de gérmenes o no sea biocompatible con el sitio de administración destinado⁵⁵.

En todos los casos, la verificación de las pruebas de calidad es importante, ya que autentifica los productos que son solo distribuidos con casas comerciales autorizadas y reguladas por las entidades competentes del país, ya que la problemática podría radicar en que las formas farmacéuticas contengan impurezas, no cuenten con las características organolépticas apropiadas, no se identifiquen los principios activos, o no haya uniformidad de las unidades de dosificación.

Según lo expuesto anteriormente, se puede decir que la continua “verificación constante del cumplimiento de la legislación” es relevante, más en la fabricación de formas farmacéuticas de tabletas, cápsulas y soluciones inyectables. La auditoría es importante en los laboratorios fabricantes y en los establecimientos donde se almacenan y conservan los fármacos, así como en las farmacias comunitarias, que son las que deberán asesorar al paciente para el correcto uso y manipulación de medicamentos, para que cumpla con el objetivo de dar el efecto terapéutico. Además, la participación proactiva del farmacéutico es esencial para la disminución en el tráfico y uso de productos ilícitos.

4.3.3 En función de Incidencia Histórica y Distribución de Eventos por Provincia

Gráfico 4. Cantidad de eventos reportados según distribución de eventos por provincia en el periodo enero 2009-diciembre 2022.



Fuente: elaboración propia a partir de datos generados en la página web del Ministerio de Salud de Costa Rica, 2023.

En el Gráfico 4 se observa en primer lugar un dato muy alto. Según se presenta en las respuestas, “No se indica” el lugar donde se detectaron eventos relacionados a la falsificación de medicamentos con 71% (22); seguido de Heredia y Puntarenas, que cuentan con un mismo porcentaje, 10% (3) de eventos; también se han detectado en Guanacaste con 6% (2), y por

último, con menos casos reportados, está San José, con 3% (1). Tres de las siete provincias (Alajuela, Cartago y Limón) no reportan casos de falsificación.

Por consiguiente, se puede deducir que Heredia y Puntarenas son las provincias donde más casos se han reportado, sin tomar en consideración los casos no indicados. San José es la provincia con mayor población, por lo cual podría ser donde mayor cantidad de casos se den, pero es posible también que por eso no fueron mencionados, aunque es solo especulación. Al mismo tiempo, la demanda de los productos de mayor necesidad con precios elevados o agotados, hace que los usuarios opten por conseguirlos en lugares de dudosa procedencia, poniendo en riesgo la salud.

También se puede deducir que los costarricenses se encuentran en lugares donde hay mucha demanda de dicho producto, el cual se vende de forma legal a un costo elevado en los establecimientos autorizados, y adquirirlos de forma ilegal les sale más económico; igualmente, se puede considerar que los consumidores de estos productos falsificados podrían ser de tercera edad, quienes sufren de dolores musculares o presentan problemas con el líbido o erección débil; así como también jóvenes que realizan actividad física y desean conseguir un buen estado físico, y como los médicos no les prescriben dichos medicamentos o no pagan por ellos, se ven tentados a adquirirlos de manera ilícita.

Para mencionar algunos casos, en noviembre de 2016, en Puntarenas, en una farmacia comunitaria de la zona, un paciente llegó a aplicarse una Neurobión en ampolla. La farmacéutica inmediatamente detectó que la presentación en la que venía el producto era completamente diferente a la que se manejan en las farmacias y con un registro sanitario falso para Costa Rica (Ver Figura 1). En la investigación, la paciente indicó que lo había comprado a unas personas nicaraguenses que pasaron por su casa, y al analizarse el producto con Merck (laboratorio fabricante), este señaló que esas ampollas son falsas, fabricadas de forma casera, con colorantes en vez de ingredientes, o principios activos con probabilidad de que se encuentren contaminados.

En referencia al caso, cabe mencionar el buen actuar del farmacéutico al descubrir y manifestar a MINSA lo sucedido, de las autoridades competentes en externar el producto a la casa titular y hacer el análisis correspondiente para conocer sus ingredientes y corroborar su

falsedad; el reporte no menciona si se hicieron inspecciones en otras farmacias alrededor del perímetro o en dicha provincia, tampoco menciona si la paciente ya había hecho uso de otros fármacos bajo las mismas circunstancias, ni se menciona que se le diera educación al paciente sobre los riesgos que puede atentarle a la salud.

Figura 1. Evidencia de ampolla y envase secundario de Neurobión falso.



Fuente: Figura tomada de Alertas por productos en el mercado 2016 de la página web del Ministerio de Salud de Costa Rica, 2023.

Seguidamente, se muestra un evento en febrero del 2018, reportado por un regente farmacéutico en farmacia comunitaria en Sarapiquí de Heredia: la existencia de frascos de Rocephin con apariencia diferente a la presentación autorizada en el país. En la investigación la mujer que los llevó para que se los aplicaran a su esposo, manifestó que los habían comprado en Nicaragua a un médico del mismo lugar; asimismo, fueron analizados por la propia compañía Roche titular del medicamento, la cual indicó que los viales eran falsos, ya que no corresponden a los lotes genuinos; la forma del envase primario y de la tapa “flip-off” no son equivalentes al original (Ver Figura 2), también que no contenía el principio activo indicado en la etiqueta y traía contaminantes no identificados. Igual que el caso anterior, hay que darle mérito a la función de los farmacéuticos al ser cautelosos en el momento cuando ingresa un producto medicamentoso al centro de salud.

Dentro del reporte también se muestran falencias con respecto a más intervenciones en otras clínicas u farmacias, ya que, al ser un antibiótico, el caso se vuelve más riguroso, y por la

problemática ante la resistencia bacteriana, estos casos deben ser de más seguimiento y la información debe ser más externada.

Figura 2. Evidencia de comparación entre el vial falso (lado izquierdo) y el Rocephin original (lado derecho).



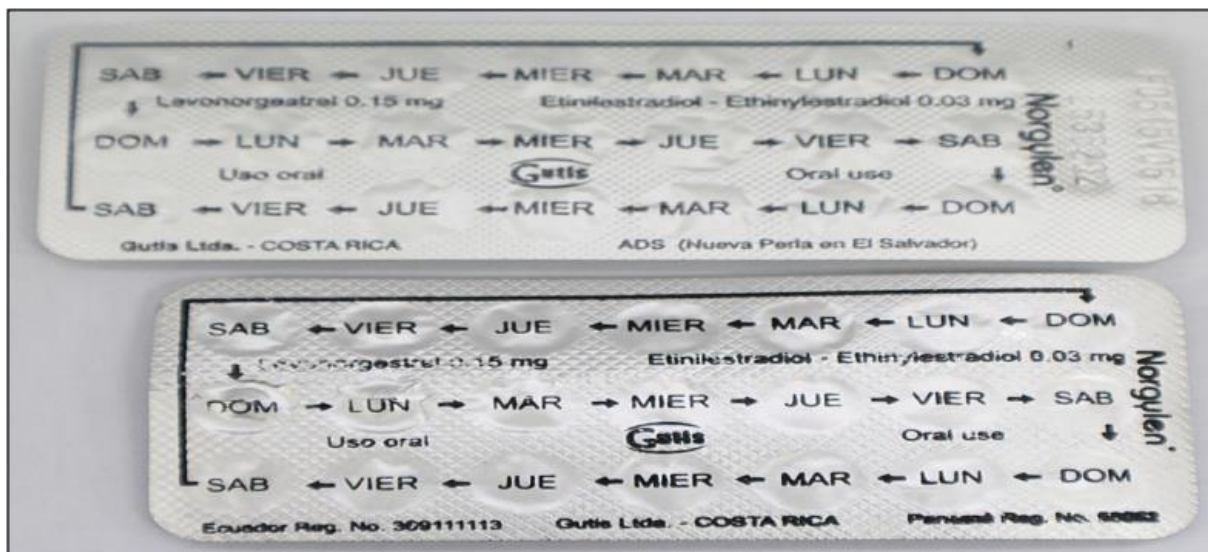
Fuente: Figura tomada de “Alertas por productos en el mercado 2018”, de la página web del Ministerio de Salud de Costa Rica, 2023.

Otro caso se detectó en julio de 2018, una devolución que realizó una farmacia comunitaria ubicada en Cañas de Guanacaste, donde la compañía Gutis comunicó al MINSA sobre la circulación de lotes de Norgylen que no habían sido fabricados por ese laboratorio y la numeración no cumplía como corresponde, y con aparentes varios defectos de calidad, por ejemplo, que no traían el inserto de la caja con información para el paciente, también las dimensiones del blíster son otras, y no brindaban información precisa (la original tiene embozados los datos de número de lote, fabricación y vencimiento y el falso no los tiene) (Ver Figura 3), entre otras.

Con respecto al caso mencionado, donde se ve afectada una farmacéutica nacional, se distribuyeron varios lotes de estos tratamientos falsificados en varias partes del país, y se dio a conocer que no solo ocurrió en una farmacia comunitaria, sino en varias más, esto porque

MINSa extendió sus inspecciones a nivel nacional, lo que evitó el desenlace de muchas fallas terapéuticas.

Figura 3. Evidencia de comparación entre blíster de Norgylen original (arriba) y el producto falso (abajo).



Fuente: Figura tomada de “Alertas por productos en el mercado 2018” de la página web del Ministerio de Salud de Costa Rica, 2023.

Se registra en Heredia, en el 2019, la detección de Zaldiar falso. Un farmacéutico reportó ante MINSa la sospecha, debido a un paciente quien manifestó haberlo adquirido en otra farmacia comunitaria. Inmediatamente, se realizaron inspecciones, decomisándose 239 unidades de Zaldiar en dos farmacias ubicadas en San Isidro de Heredia. En el análisis, la farmacéutica Grumenthal, titular del medicamento, confirmó su falsificado debido a diferencias del comprimido con respecto producto original (Ver Fieigura 4); además, en los análisis realizados por LAYAFA se confirma que contiene el mismo principio activo, pero se desconoce si poseen otros excipientes no declarados, ni las condiciones de elaboración, almacenamiento y manipulación.

El presente caso muestra la falta de datos importantes durante el reporte, ya que no se menciona el nombre de las farmacias donde ocurrió el delito, tampoco si se le hizo alguna

sanción por parte de las autoridades competentes por tener medicamento fraudulento, lo que abre oportunidades al comercio ilícito sin miedo a tener grandes consecuencias.

Figura 4. Evidencia de comparación entre comprimidos de Zaldiar original (izquierda) y el producto falso (derecha).

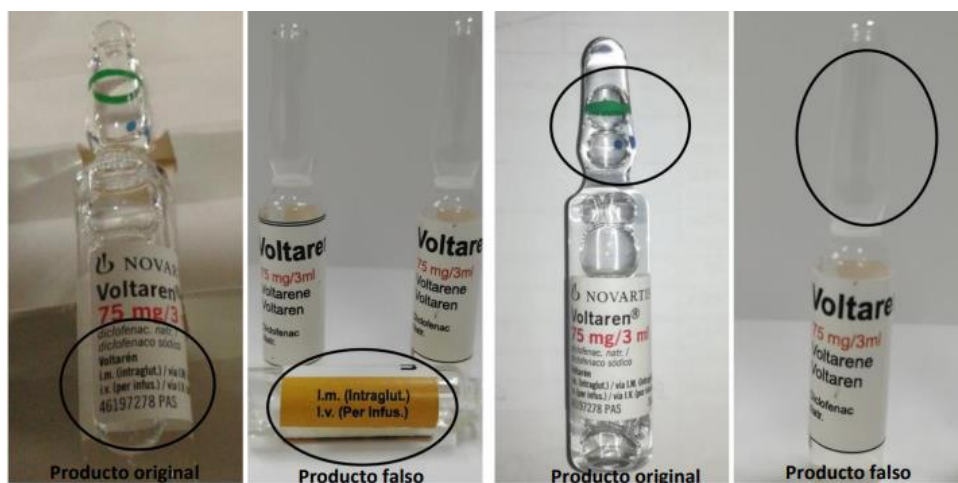


Fuente: Figura tomada de “Alertas por productos en el mercado 2019” de la página web del Ministerio de Salud de Costa Rica, 2023.

Posteriormente, en el 2021, en San José, un paciente denuncia ante MINSa la sospecha de Voltaren ampollas falso que adquirió en una farmacia comunitaria ubicada en Coronado. En la investigación, la farmacéutica Novartis Pharma, titular del medicamento, confirmó su falsificación debido a las diferencias con el producto original, donde se observan la forma y las características de seguridad no acordes a los estándares establecidos por (Ver Figura 5). Luego, al enviarse las muestras para análisis a LAYAFA, se determina que no contiene el principio activo correspondiente.

La evidencia del presente caso resalta la importancia que tiene que los pacientes conozcan los medicamentos que acostumbran utilizar, ya que, como en este caso, el etiquetado diferente levantó sospechas de que no era el mismo medicamento, lo cual no notó el regente de la farmacia donde fue adquirido, por lo que MINSa debe darle un poco más de relevancia a educar a la población y a las farmacias comunidad no solo por medio de la web, sino por otros medios, como capacitaciones, por medio de otras entidades de salud y guiarlos de manera que conozcan bien los distribuidores, que verifiquen si están autorizados y de darle seguimiento a los reportes de problemas asociados al uso de los fármacos, como reacciones adversas o fallas terapéuticas.

Figura 5. Evidencia de comparación entre Voltaren original y el producto falso.



Fuente: Figura tomada de “Alertas por productos en el mercado 2021” de la página web del Ministerio de Salud de Costa Rica, 2023.

El lugar donde ocurren los hechos es un dato significativo de valorar, ya que se pueden inspeccionar regularmente las provincias involucradas de una manera más focal, y más aún, educar a la población en referencia a este tipo de delito que los achaca y pone en riesgo su salud. Como se demuestra en los casos expuestos, el trabajo del farmacéutico es clave en la función que cumple para combatir esta actividad al detectar estos delitos, al estar atento y capacitado para el uso y conocimiento apropiado de los medicamentos, y conocer a detalle lo que expone la legislación con respecto al registro sanitario, la conservación y el etiquetado de estos.

Existe carencia en la manera en la cual MINSA ha venido manejando los datos en dichos reportes, mostrando poco interés en no concretar con todos los detalles de las incautaciones, ya que se encierra en un abismo e incertidumbre sobre cómo, dónde y quién; al mismo tiempo, todo ciudadano, en su derecho a la salud, exige más transparencia en estos crímenes, para que se tenga más precaución y se preste atención con respecto a dónde se adquieren los productos medicamentosos.

Ante todo, es de sumo interés para la salud pública fortalecer el método de vigilancia por parte del control de medicamentos falsificados de MINSA, contribuyendo con el desarrollo de estrategias establecidas por el Colegio de Farmacéuticos (COLFAR), referidas a la capacitación

y actualización de los profesionales en salud, y que responda perennemente a la petición de las personas que se ven envueltas en estos comercios ilícitos por diversas necesidades.

4.4 Resultados Objetivo N.º 4. Distinguir las Consecuencias a Nivel de Seguridad, Toxicidad, Eficacia, y Afectación a los Sistemas de Salud, Farmacias Comunitarias y Compañías Farmacéuticas Debido a la Falsificación de Medicamentos en el País

4.4.1 Consecuencias a Nivel de Seguridad, Toxicidad y Eficacia Según el Grupo Farmacológico con Productos Falsificados

a. Grupo farmacológico: Gonadotropinas

Grupo de medicamentos / patología involucrada: metabolismo lipídico.

Principio activo involucrado: hormona gonadotrópica coriónica humana hCG.

Aplicaciones terapéuticas de Gonadotropina Coriónica: la hCG, en la actualidad, solo está autorizada para la vía de administración intramuscular, para tratar la esterilidad funcional femenina, para la amenorrea 1ª y 2ª, oligoamenorrea y ciclos anovulatorios, amenaza de aborto, entre otras patologías por insuficiencia o fracaso hipofisario. La dosis va de desde 75 UI en caso de esterilidad, hasta 10000 UI en amenaza de aborto⁵⁶.

Dentro de los productos que no se encontraron con registro sanitario en Costa Rica, se tiene el caso Gonadotropina Coriónica Humana (HCG), que se halló comercializándose como producto dietético para bajar de peso, restableciendo el metabolismo y sin autorización previa. Según la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), no está recomendado su uso y no se debe comercializar ningún producto que lo contengan para dicho fin, menos sin receta médica⁵⁷.

El uso de HCG en altas dosis, y dependiendo de las patologías asociadas de las personas, puede causar potenciales efectos adversos, tanto en hombres como en mujeres, estos incluyen tumor testicular, acitis, hiperestimulación de ovarios o ruptura de los quistes ováricos, multipartos, derrame pleural y tromboembolismo en poco porcentaje cuando fue usado en inducción de ovulación. También puede causar retención de líquido que puede afectar grandemente a pacientes con enfermedades cardíacas, epilépticos, migrañosos o asmáticos; y

como posible efecto adverso de la dieta HCG, se observó hipotiroidismo, dado un caso reportado⁵⁸.

Descrito lo anterior, es posible fundamentar que las gotas, cápsulas y aerosoles orales a base de hCG no están aprobados para su comercialización y uso, ya que, además de no existir estudios previos que lo acrediten, no son autorizados para usarse por esta vía de administración. Asimismo, pueden no contemplar una dosis terapéutica, y ocasionar una sobredosis, y síndrome de hiperestimulación ovárica. Por lo tanto, su eficacia y seguridad no han sido avaladas.

Además, en un estudio en el cual a pacientes se le trató con un placebo y con el suplemento HCG, se dieron resultados con mayor puntuación media en el nivel de ansiedad frente a los de grupo placebo⁵⁸.

b. Grupo farmacológico: aminoácidos y derivados

Grupo de medicamentos / patología involucrada: deficiencia metabólica.

Principio activo involucrado: molécula Gw-501516.

Dentro del grupo de los aminoácidos y derivados se encuentra la molécula GW501516, la cual ha sido ofrecida a atletas y deportistas como modulador metabólico para la pérdida de peso, la mejora de la resistencia y el aumento de fuerza muscular, pero debido a problemas que tuvo en la fase II de la investigación, su comercialización nunca se dio, además de los efectos adversos que presentaron los pacientes, como tumores en órganos como el hígado, estómago, tiroides, testículos, útero, ovario, vejiga, piel y lengua; se incluyeron también durante su estudio el daño cardíaco y el hepático; por ende, se deduce que esta molécula es nociva y puede ser procancerígena⁵³.

El GW501516, conocido como Cardarine, es uno de los nuevos agonistas de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas. Se mostraron prometedores efectos metabólicos y modificadores lipídicos potencialmente beneficiosos, pero por consecuencias mayores que sus beneficios, se tuvo que desertar, por graves efectos adversos mencionados; esto fundamenta el porqué este fármaco no se puede comercializar, y si se está vendiendo por

medios ilegales se debe a dicho motivo, ya que no se ha demostrado su seguridad y eficacia para mejorar resultados clínicos significativos⁵⁹.

Respecto a un caso reportado, en un análisis toxicológico donde se identifica Cardarine (GW501516) a 100% de pureza, el paciente ingresa con alteración bioquímica (rabdomiolisis y citolisis hepática), dado el abuso del agonista del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- δ). Un hombre de 43 años los estaba usando para ganar músculos en uso repetitivo durante los últimos dos meses⁶⁰.

También se menciona en una publicación del 2011, sobre la detección de terapias no aprobadas categorizadas como agentes anabólicos y dopantes genéticos, identificándose en uno de esos productos la presencia de GW1516 (30 mg/ml), declarándose en la caja donde venían como aminoácidos, para eludir el control aduanero; además, se destaca que esta sustancia solo esta autorizada para investigación o uso en laboratorio, pero no para consumo humano⁶¹.

c. Grupo farmacológico: AINEs

Grupo de medicamentos / patología involucrada: antiinflamatorio y antireumático.

Principio activo involucrado: diclofenaco sódico

Aplicaciones terapéuticas: los antiinflamatorios no esteroideos son fármacos creados para tratar ampliamente muchos tipos de dolor tipo somático (agudo y crónico), y en condiciones inflamatorias, pero su abuso y uso fuera de las dosis recomendadas puede causar diversos escenarios patológicos, como disfunción renal, eventos adversos gastrointestinales como úlcera péptica, y riesgo de efectos cardiovasculares como infarto de miocardio⁶².

El rango de dosificación va de 50mg a 100mg cada 8 o 12 horas. No se debe tomar más de 225mg en un día de la forma de liberación regular. Las dosis de la forma de liberación prolongada no debe exceder de 200mg diaria⁶².

El diclofenaco es el que causa mayor toxicidad hepática de los AINEs según evidencia, así como aumenta el riesgo de nefrotoxicidad según la patología del paciente. Para una intoxicación aguda se debe ingerir 1,5 g, aproximadamente⁶².

Dentro de los fármacos que más se comercializan en el mundo se encuentran los AINES, destacándose por la variabilidad de las indicaciones aprobadas, que van desde el dolor de origen musculoesquelético, neurológico y hasta uterino, pudiéndose prescribir con amplitud a gran variabilidad de personas en diversas dianas para tratar el dolor y la inflamación.

En un estudio se hizo un análisis experimental con efecto placebo, donde se utilizó como placebo un antidepresivo. Ese placebo contenía como principio activo ácido acético salicílico, es decir, que se le administró Aspirina a una paciente depresiva, y la persona tratante destaca que, según últimos estudios, ese fármaco ha dado impactantes resultados en ser eficaz ante varias pruebas de control para tratar la depresión. Los pacientes desconocedores del componente mencionado presentan generosamente mejoría en su estado de ánimo, desapareciendo el estado depresivo en el que estaba; es decir, el ácido acetilsalicílico no es inhibidor de la monoaminoxidasa, ni es inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, por lo que se considera que el placebo está haciendo efecto psicológico ante la depresión⁶³.

Con respecto al ejemplo anterior, ¿qué pasaría si el paciente tratado por depresión toma un tratamiento que contiene Aspirina, y que en la etiqueta no indique lo que de verdad contiene? Se sigue tomando todos los días ese medicamento y este presenta una patología en el tracto digestivo. Los AINES utilizados a largo plazo pueden exacerbar las erosiones y úlceras gastrointestinales y duodenales, provocando hemorragias digestivas y perforaciones del estómago, ya que al bloquearse la COX-1 en la mucosa gastrointestinal, se inhibe la producción de prostaciclina, PGE2 y PGD2, que son los que protegen la mucosa gastrointestinal, inhibiendo la secreción ácida y aumentando la secreción de moco citoprotector⁶⁴.

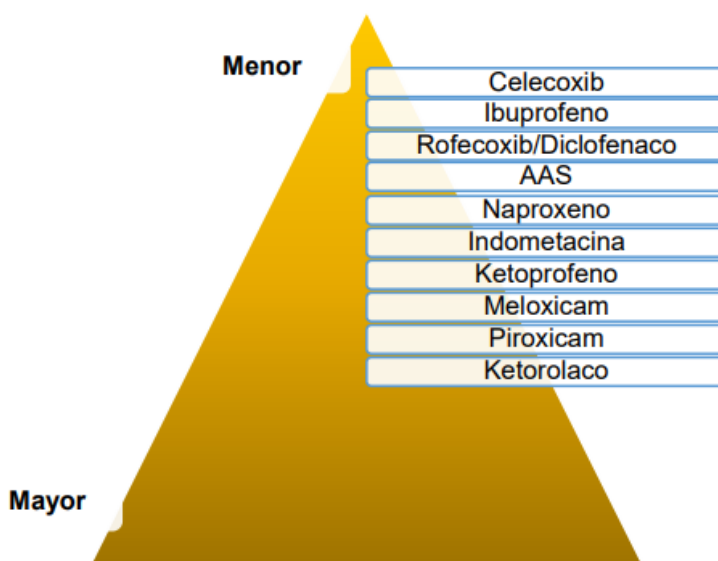
En cuanto a la eficacia de los AINES al utilizar alguno de estos principios activos, se ve avalada para todas las edades, pero la respuesta a su efecto varía según el individuo, es por eso que la elección de uno o de otro AINES va a depender del perfil del paciente y la experiencia del médico con el uso diario. La evidencia demuestra que la vía oral es muy eficaz, al igual que las otras vías como la rectal, intramuscular o intravenosa, así como su toxicidad, al usar en altas dosis o en pacientes con riesgo o lesiones digestivas, por lo que se aconseja administrar dosis bajas suficientes para ser eficaz, y usarse durante el tiempo menos posible. Si se usase de forma crónica, se debe reevaluar de forma constante la respuesta clínica del paciente en adición a sus efectos adversos⁶⁵.

Por otra parte, la poca seguridad por un medio no autorizado, de poca calidad, puede generar mayor riesgo a las personas con hipersensibilidad a los AINEs, además de algunos excipientes, que pueden generarle un shock anafiláctico, a como puede ser extremadamente peligroso para pacientes con “eritema multiforme, urticaria, antecedentes de Síndrome de Stevens-Johnson o fotosensibilidad”⁶⁵.

Por otro lado, cuando hay factor de riesgo gastrointestinal, a mayor periodo de exposición de AINEs en el estómago va a causar mayor gastroerosividad, y pueden dar complicaciones que van desde sangrado gastrointestinal hasta terminar en una perforación de la diana, por lo que hay que tener “muy presente la edad avanzada, el antecedente de úlcus, el uso de anticoagulación, el uso concomitante de 2 o más AINEs así como su dosis, el tipo de AINE como se muestra en la Figura 6, y duración del tratamiento”⁶⁵.

Por ejemplo, en un estudio se evidenció que al menos un 2% de pacientes sobredosificados por un AINE han presentado una hemorragia masiva de una úlcera estomacal, demostrándose cambios morfológicos en el tubo digestivo, y se determina como una necrosis por licuefacción coagulativa⁶².

Figura 6. Potencial gastrotóxico de los AINEs.

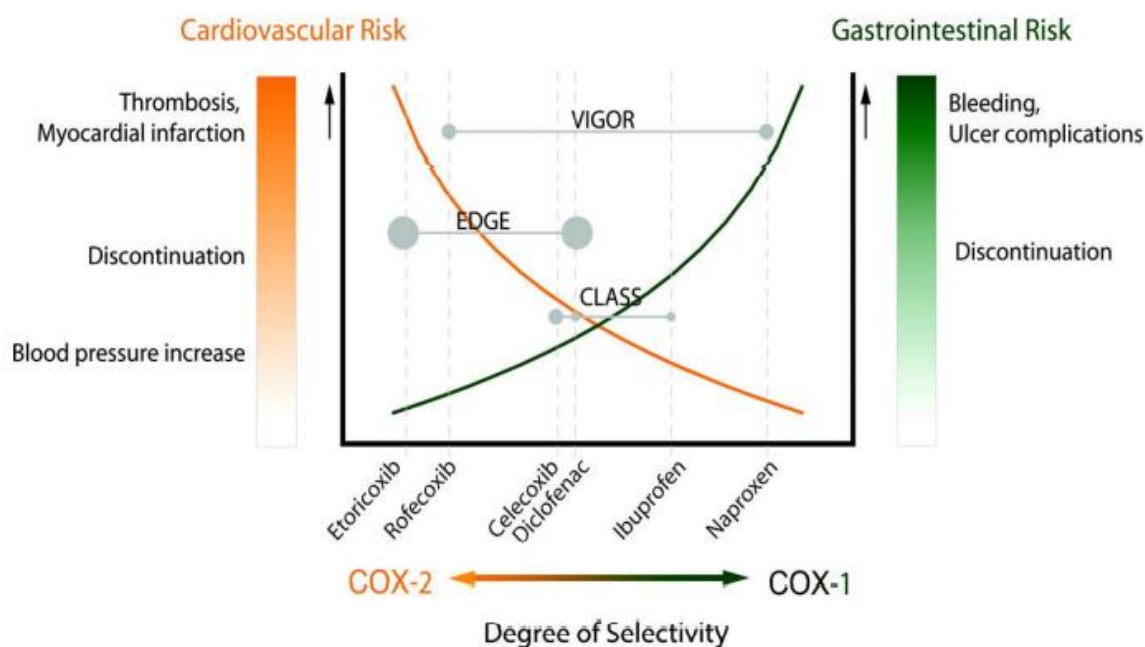


Fuente: figura tomada de la referencia ⁶².

En cuanto a seguridad cardiovascular, a mayor duración de tratamiento y en altas dosis va a aumentar el riesgo de que se dé un evento cardiovascular, por lo cual se debe evitar el uso de AINES en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, edema o hipertencial arterial descontrolada, diabetes mellitus, tabaquismo o dislipidemia⁶⁵.

Otros efectos cardiotoxicos que se han descrito con los AINES por el daño que causan a la función endotelial y función renal por la inhibición de la prostaglandina I₂(PGI₂), lo que provoca un desarrollo de falla cardiaca congestiva y arritmias; también, estos fármacos provocan un bloqueo selectivo de los canales de potasio, causando una alteración en la conducción eléctrica cardiaca⁶².

Figura 7. Riesgos vs afinidad de los fármacos por las isoformas de la COX.



Fuente: figura tomada de la referencia ⁶².

Se debe considerar el riesgo que existe con los COXIB frente a los riesgos cardiovasculares, ya que, al ser utilizado junto a un placebo, generó dudas en su uso por la poca seguridad que presentaba en comparación con los AINES, según muestra la Figura 7; pero el

perfil que muestra los COXIB con el diclofenaco es muy similar, por lo se considera que no están exentos a un riesgo cardiovascular⁶⁵.

Por ejemplo, en un estudio realizado se estimó sustituir 105 mg diarios frente a 150 mg de diclofenaco; como resultado, se redujo 18% el riesgo de eventos gastrointestinales (como hemorragia/perforación del tracto gastrointestinal superior), y en un 7% el riesgo de eventos cardiovasculares (como infarto agudo miocardio). Por lo tanto, se debe conocer que la dosis diaria recomendada en casos leves y prolongados está en un rango de 75 mg a 100 mg diarios, y una dosis máxima de 150 mg al día^{66,67}.

De diferente manera, se puede encontrar en un producto natural falsificado con la presencia de un principio activo, un compuesto sintético como lo es en un caso en Colombia, donde en un producto fitoterapéutico a base de caléndula se identificó diclofenaco (40 mg, aprox.) con sus derivados e impurezas en el método por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC/MS). Dicho análisis se debió a reacciones adversas, como fuerte dolor de estómago, el cual expuso a los pacientes a los riesgos cardiovasculares, en el hígado, riñones o tracto digestivo, como en este caso, mas aún si se consume de manera continua, ya que, al ser natural, las personas creen que no hace mucho daño⁶⁸.

Por otra parte, cuando hay una sobredosificación con los inhibidores de la COX-1, lo que ocurre es que se da una excesiva reducción de prostaglandina, lo cual disminuye el efecto vasodilatador sobre las arteriolas renales, y esto hace que ocurra un daño nefrótico. Estudios demuestran que en menos 1% de intoxicación por AINEs los pacientes presentaron necrosis tubular aguda⁶².

Otro ejemplo que se puede mostrar es la dopirona, un AINE que en una valoración de sobredosis representa un riesgo potencial, al sobrepasar la dosis máxima diaria permitida (4 g); esto puede generar reacciones adversas importantes, como la discrasias hematológica; además, existen casos de nefropatía por uso inadecuado con AINE en pacientes con enfermedad renal o hipertensos⁴¹.

d. Grupo farmacológico: vitaminas

Grupo de medicamentos / patología involucrada: deficiencia de vitaminas y regeneración de nervios.

Principio activo involucrado: vitaminas B₁-B₆-B₁₂

Aplicación terapéutica de la vitaminas hidrosolubles del complejo B (B₁,B₆,B₁₂): su indicación reside en la prevención y deficiencia de estas vitaminas debido a diversos padecimientos, como pacientes diabéticos, con insuficiencia renal o diálisis, de tercera edad, pacientes que consumen altas cantidades de alcohol, en casos de desnutrición, pacientes que usan medicamentos que alteran el estado vitamínico, y en el tratamiento de neuritis y neuralgias. Su uso prolongado, por más de 6 a 12 meses, o una sobredosis, han descrito neuropatías sensoriales debido a la piridoxina; además, las dosis elevadas pueden desencadenar una respuesta hematológica en pacientes con deficiencia de ácido fólico. Sobre la posología, se recomienda una inyección intramuscular Neurobion 25000 una vez por semana⁶⁹.

En el caso de las vitaminas del complejo B (tiamina clorhidrato, piridoxina clorhidrato y cianocobalamina), se muestran ausencia de efectos tóxicos solas o combinadas, más bien presentan beneficios al aplicarse juntas en altas dosis, potenciando analgesia junto con antiinflamatorios o aliviando el dolor agudo. Un estudio demuestra su eficacia ante el dolor neuropático debido a una lesión sensitiva periférica, degeneración, entre otras alteraciones del sistema nervioso. Su administración continua inhibe la longitud, la gravedad y la duración del dolor⁷⁰.

Las vitaminas, en su mayoría, excretan su exceso en la orina, lo cual genera seguridad en dosis muy altas, pero existen tres de las ocho vitaminas del complejo B que tienen un límite superior de consumo: una es el ácido fólico, al cual se le tiene un límite ya que puede encubrir la deficiencia de la cianocobalamina o interferir en fármacos antifolatos; la otra vitamina es la niacina, se debe a los efectos adversos, como enrojecimiento temporal en la piel; y la tercera es la piridoxina, ya que se han reportado casos de neuropatía sensorial reversible⁷¹.

Por ende, la deficiencia de las vitaminas que contienen el complejo B puede traer consecuencias, ya que no se reduciría la homocisteína, lo cual puede desarrollar una deficiencia en la función cerebral inferior óptima⁷¹.

e. Grupo farmacológico: glucocorticoides

Grupo de medicamentos / patología involucrada: corticoide para uso sistémico.

Principio activo involucrado: Metilprednisolona.

Aplicación terapéutica de Metilprednisolona: su administración por vía intramuscular o intravenosa se da cuando se requiere tratamiento corticoide inmediato, en casos graves o cuando la vía oral no es viable; para exacerbaciones agudas de asma, shock anafiláctico, edema cerebral, crisis addisonianas, brotes agudos de esclerosis múltiple, como coadyuvante en quimioterapia. Su posología depende del cuadro, pero en general se recomienda de 20 a 40 mg al día, y una sobredosis puede causar ansiedad, depresión, confusión mental, espasmos o hemorragias gastrointestinales, hiperglucemia, hipertensión arterial y edema⁷².

Con los glucocorticoides se tiene amplia variedad de dosis que deben ser individualizadas según condición médica, estudiando las comorbilidades o riesgos de infección del paciente; por ejemplo, la metilprednisola aplicada vía intramuscular, como dosis única, incluye dosis altas para tratar manifestaciones extraarticulares e infiltraciones locales por inflamación. Entonces, se tiene que los glucocorticoides tienen una seguridad que va a depender de la dosis y los ciclos; a corto plazo puede generar preocupantes complicaciones gastrointestinales (úlceras pépticas), hipertensión arterial e hiperglucemia; a mediano o largo plazo osteoporosis, infecciones, riesgo cardiovascular como IAM, ACVA e insuficiencia cardíaca, los cuales son acontecimientos adversos relevantes cuando se usa en dosis altas. Ahora, en cuanto a la eficacia se puede decir que, para el caso de una artritis reumatoide, los glucocorticoides generan mejor control, esto se conoció al compararlo con un placebo o con un AINE⁷³.

Dentro de las reacciones adversas exageradas del efecto terapéutico, que va a depender de la dosis, se tiene el aumento en la tolerancia a la glucosa, que podría generar prediabetes; en el uso prolongado puede generar trastornos endocrinos, como el síndrome de Cushing, que lo más peligroso que puede ocasionar es depresión, resistencia a insulina, diabetes, baja densidad

mineral ósea, dislipidemia e hipertensión, además de supresión del eje hipotálamo, hipofisis suprarrenal, que si se tiene una suspensión brusca de la terapia crónica puede causar insuficiencia suprarrenal, provocando gravemente desbalance autonómico⁷⁴.

Sumado al contexto anterior, se puede destacar también que el sistema inmune sufre predisposición a procesos infecciosos, ya que los glucocorticoides reducen la activación, proliferación y supervivencia de células inflamatorias como los macrófagos y linfocitos T, entre otros; lo cual reduce la respuesta inmológica ante infecciones bacterianas y virales⁷⁴.

f. Grupo farmacológico: agentes adrenérgicos y dopaminérgicos

Grupo de medicamentos / patología involucrada: hipotensión.

Principio activo involucrado: etilefrina y dobutamina.

Aplicación terapéutica: la etilefrina se usa para tratar la hipotensión normovolémica aguda y síncope cardiovascular; la posología aplicada por vía intravenosa o subcutánea es de 10 mg/día, con dosis máxima de 50 mg; en una sobredosis aguda incrementará los efectos secundarios, entre los más graves son los cardiacos, como arritmia, taquicardia, palpitaciones, angina de pecho y aumento de la presión arterial⁷⁵.

Los vasopresores, como por ejemplo la etilefrina, se pueden adquirir fácilmente, y no son costosos. Sobre su efectividad y seguridad se evidencia que con bolos endovenosos logran estabilizar hemodinámicamente la presión arterial sistólica basal, pero no se recomienda por protocolo para la prevención o el tratamiento de la hipotensión inducida por la anestesia raquídea, por lo que se sabe que es un “agente simpaticomimético de acción directa con elevada afinidad para los receptores alfa-1, beta-1 y beta-2. Este fármaco eleva la presión sistólica en mayor grado que la diastólica”⁷⁶.

Por otro lado, la “sobre estimulación adrenérgica apical no bien precisada que implica la toxicidad por niveles elevados de catecolaminas y neuropéptidos de estrés” puede inducir al síndrome de balonamiento apical transitorio (Cardiomiopatía Tako-Tsubo), como lo es el caso de una ecografía de estrés con dobutamina, que puede provocar infarto del miocardio por una obstrucción mediocavitaria del ventrículo izquierdo⁷⁷.

g. Grupo farmacológico: betabloqueador adrenérgico

Grupo de medicamentos / patología involucrada: taquiarritmias-migraña.

Principio activo involucrado: propanolol.

Aplicaciones terapéuticas: según la Agencia Española de Medicamentos, el propanolol puede ser indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial y renal, angina de pecho, taquiarritmias, profilaxis de la migraña, tratamiento de la sintomatología periférica de la ansiedad (taquicardia, temblor), profilaxis de la hemorragia gastrointestinal superior en pacientes con hipertensión portal y várices esofágicas, y tratamiento en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva, así como del feocromocitoma. La posología es muy amplia, según la patología a tratar va desde 30 mg hasta 640 mg al día, y una sobredosis puede causar los síntomas de intoxicación que pueden incluir bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca aguda y broncoespasmo y fenómeno de Raynaud⁷⁸.

Los betabloqueantes se consideran entre las intoxicaciones como sustancias muy tóxicas, esto debido al riesgo que conllevan, por lo que no lo deben tomar las personas con “enfermedad obstructiva crónica o asma bronquial, menos aun paciente con bloqueo cardiaco de II y III grado, bradicardia intensa, enfermedad arterial periférica severa y acidosis metabólica”; por ejemplo, en diabetes mellitus puede encubrir síntomas de hipoglicemia; además, tiene “reacciones adversas como broncoespasmo, bradicardia excesiva, hipotensión, trastornos gastrointestinales, insomnio, hipoglicemia y depresión”⁷⁹.

El propanolol se considera como un betabloqueador con eficaces efectos terapéuticos y buena tolerancia, además de ser barato, y al utilizarse en dosis bajas puede tener buena efectividad y pocos efectos adversos, por lo cual es un.

Los betabloqueadores adrenérgicos son utilizados de manera complementaria para tratar la presión alta, y en muchas ocasiones una subdosificación puede progresar a una crisis hipertensiva debida a una acción del sistema simpático, que consiste en una elevación sistólica >180 mmHg y diastólica >120 mmHg, generando urgencia hipertensiva, o en casos graves una emergencia que llegue a afectar incluso hasta un órgano blanco, y se relaciona a casos mayores de morbimortalidad al paciente, que causan encefalopatía hipertensiva, accidente

cerebrovascular, síndrome coronario agudo, edema agudo de pulmón, aneurisma disecante aórtico y eclampsia; además de repercutir en la calidad de vida y gastos en materia del presupuesto en salud⁸⁰.

h. Grupo farmacológico: solución electrolítica

Grupo de medicamentos / patología involucrada: insuficiencia de fósforo y potasio.

Principio activo involucrado: fosfato de potasio.

Aplicaciones terapéuticas: las indicaciones para el fosfato de potasio están dadas en estados deficientes de potasio y fósforo, cuando hay debilidad muscular profunda con hipopotasemia y en la diabetes descompensada. La dosis se da por vía intravenosa con 60 mEq al día. Se debe usar con precaución, ya que una sobredosis puede causar taquicardia, arritmia cardíaca, paro cardíaco, hasta convulsiones⁸¹.

Sobre las gradientes de concentraciones de solutos que tiene el organismo, van a depender del peso total corporal, así como de la cantidad de agua, de tejido adiposo, edad y género. Los electrolitos deben mantenerse en un rango normal de concentración para el buen funcionamiento de los órganos del cuerpo; de lo contrario, al causarse un desorden electrolítico de sodio, potasio, calcio y magnesio, genera como consecuencia riesgos cardiovasculares y del sistema nervioso central⁸².

En estados donde disminuya considerablemente el potasio se dará un cambio en el potencial de membrana que llevará a problemas en el ritmo cardíaco, conducción nerviosa, musculo esquelético y en la función metabólica. Una hipokalemia más severa puede provocar una debilidad progresiva, hipoventilación, eventualmente parálisis total, rabdomiolisis, íleo paralítico, calambres, arritmias cardíacas, pérdida de actividad eléctrica y asístole. El miocardio es muy sensible al efecto de la hipokalemia, especialmente si el paciente tiene enfermedad arterial coronaria⁸³.

Asimismo, se indica que “niveles aumentados de potasio interfieren con la función neuromuscular normal, por lo que se puede presentar debilidad y parálisis ascendente. Además,

se puede dar falla respiratoria, variaciones en el electrocardiograma, disminución de la frecuencia cardíaca, fibrilación ventricular y paro cardíaco”⁸³.

i. Grupo farmacológico: antifibrinolíticos

Grupo de medicamentos / patología involucrada: hemorragias.

Principio activo involucrado: ácido aminocaproico.

Aplicaciones terapéuticas: en el uso clínico, el ácido aminocaproico ayuda a controlar la hemostasia cuando la fibrinólisis favorece al sangrado, por lo cual está indicado en la profilaxis y en el tratamiento de hemorragias asociadas a hipofibrinólisis o a procesos hematológicos, en hemorragias postquirúrgicas en las que haya sospecha aumento de fibrinólisis local, así como para hemorragias intensas inducidas por un trombolítico. La dosis intravenosa va desde 4g, y se puede repetir cada 4-6 horas, y oral 12-24g en intervalos regulares. Existen casos de sobredosis aguda que han causado hipotensión transitoria a una insuficiencia renal aguda grave después de una dosis de 12g y otras con resultado de muerte⁸⁴.

En este grupo se tiene el fármaco ácido aminocaproico, que tiene un mecanismo de acción similar al ácido tranexámico, pero el segundo muestra muchos más estudios; a pesar de ello, el ácido aminocaproico tiene estudios que demuestran que es más efectivo que un placebo en reducir el sangrado perioperatorio, así como también disminuye el descenso de la hemoglobina y los requerimientos de transfusión sanguínea posquirúrgica; complementario a otros estudios que muestran perfiles seguros en relación con complicaciones tromboembólicas y sepsis de heridas quirúrgicas, y que la mejor vía de administración es la intravenosa⁸⁵.

En relación con los antifibrinolíticos mencionados anteriormente, existe un pequeño porcentaje de que estos fármacos que puede incrementar el riesgo de oclusión vascular y eventos tromboembólicos; además, en altas dosis el ácido tranexámico relacionado con crisis convulsivas, y en un caso con el ácido aminocaproico, se detectó hiperkalemia transoperatoria en pacientes con insuficiencia renal crónica, por lo cual se debe considerar administrar antifibrinolíticos a pacientes de alto riesgo o con antecedentes de trombosis venosa profunda, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, bypass o stent coronario, o con una condición protrombótica⁸⁵.

j. Grupo farmacológico: progestágenos y estrógenos

Grupo de medicamentos / patología involucrada: anticoncepción.

Principio activo involucrado: Levonorgestrel y Etinilestradiol.

La combinación de estrógenos con progestágenos es utilizada como anticonceptivo, y se administra durante 21 días del ciclo con 7 días de descanso, con dosis de un comprimido al día. Su uso prolongado aumenta considerablemente el riesgo de cáncer de útero. En un estudio hecho por Women's Health Initiative, se indicó que aumentó de 27 casos por 100.000 mujeres sin tratamiento a 42 casos de 100.000 en mujeres tratadas; aun así, el riesgo es mínimo. Para el cáncer de mama el riesgo es mayor de 24%. Además, su uso se ha asociado a adenomas hepáticos y a carcinoma hepatocelular⁸⁶.

Uno de los anticonceptivos combinados orales (ACO) que contienen etinilestradiol 0,03 mg más levonorgestrel 0,15 mg es el microgynon. Respecto a intoxicaciones con estos fármacos, han presentado efectos que no causan problema mayor, como por ejemplo sangrado menstrual abundante⁸⁷.

El uso prolongado de ACO muestra un riesgo de enfermedades cardiovasculares relacionadas al contenido de estrógenos en estos comprimidos, también puede causar trombosis en pacientes con grupo sanguíneo A, B o AB, por lo que se debe tener precaución las mujeres con anticuerpos antifosfolípidicos. También el tromboembolismo venoso, pulmonar y arterial, está relacionado con la composición de progestágeno en los ACO, como lo es del desogestrel y el gestodeno. Otros efectos adversos que pueden causar son aumento de la presión sanguínea, disminución de la tolerancia a la glucosa, además de ocurrir deterioro de la función hepática, y se relacionan estrechamente con el cáncer de cuello uterino y el cáncer de mama⁸⁷.

Ante un anticonceptivo falsificado, se debe tener en consideración que puede poner en riesgo la salud de los usuarios, y puede que tengan una falla terapéutica al quedar embarazadas, o presentar reacciones adversas debido a contaminantes o excipientes tóxicos que lo contengan⁵³.

k. Grupo farmacológico: antibacterial

Grupo de medicamentos / patología involucrada: infección (enfermedad de transmisión sexual).

Principio activo involucrado: Ceftriaxona (Cefalosporinas 3^a generación).

Aplicaciones terapéuticas: es un antibiótico beta-lactámico, bactericida, de uso para el tratamiento de infecciones graves causadas por microorganismos sensibles a ceftriaxona como: meningitis bacteriana, infecciones abdominales (como peritonitis e infecciones del tracto biliar), infecciones osteoarticulares, infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, infecciones complicadas del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones del tracto respiratorio, infecciones del tracto genital (incluyendo la enfermedad gonocócica), y estadios II y III de la enfermedad de Lyme. La dosis intramuscular e intravenosa es de 1-2 g cada 24 h, en enfermedad gonocócica no complicada, intramuscular 250 mg, dosis única⁸⁸.

Conjuntamente, un antibiótico muy utilizado por su dosis y aplicación es la ceftriaxona, que en uso prolongado o en dosis altas puede ocasionar nefritis intersticial aguda; además, unos de los mayores riesgos que se tiene son hepatitis y colestasia con formación de barro biliar, asimismo, en la parte hematológica se registran casos de pacientes que han tenido reacciones adversas, como la flebitis o inflamación de las venas⁴⁰.

Por ejemplo, en el año 2018, en Costa Rica, se detectó un caso de antibiótico falsificado; en donde la titular compañía farmacéutica llevó a análisis unos frascos de ceftriaxona, cuyos resultados fueron que contenía un principio activo diferente al indicado, además de presentar impurezas, lo que provoca la ausencia del efecto terapéutico. Se puede complicar el cuadro infeccioso o pueden aparecer nuevas infecciones a causa de la contaminación que contiene, escogiendo otros antibióticos fuera de la primera línea, lo que afecta al sistema de salud³.

La ceftriaxona es muy usada para combatir la gonorrea, una infección de transmisión sexual; el 88,7% de los casos se trata con este antimicrobiano. Esta patología se considera un problema de salud pública, la falta de control de calidad y la disposición de medicamentos falsificados contribuyen a que surjan cepas de *N. gonorrhoeae* con resistencia ante un

antimicrobiano de primera línea como lo es la ceftriaxona, en cuyo caso, con una sola dosis de 0,5 g – 1 g, puede hacerse efectiva y poco tóxica, y así lograr reducir el desarrollo a una resistencia⁸⁹.

En referencia a la problemática sobre la falsificación de antibacterianos, es un riesgo para la salud pública. La incorrecta dosificación hace que la resistencia a los medicamentos vaya en aumento, apareciendo cepas resistentes que se tengan que tratar con antibióticos más potentes; es decir, se va disminuyendo la posibilidad de tratar la bacteria, infiriendo en una complicación de infección que requiera antibióticos de nueva generación⁹⁰.

Dado lo anterior, un caso considerado es el de una falsificación de un jarabe de Halofandrina, que fue reemplazado por otro principio activo que incluía un antibiótico como la Sulfonamina. Así ha pasado en Nigeria y Tailandia, donde 36% y 40%, respectivamente, de los antimicrobianos, se encontraron con cantidades de principio activo fuera de la dosis estándar, lo cual conlleva a fallas terapéuticas, favoreciendo a la proliferación de resistencia microbiana de primer orden, por ejemplo, si es una concentración mas baja de lo que se necesita⁹¹.

Otro ejemplo es la Artemisina, un potente antipalúdico; existen pruebas que indican que han producido resistencia a este antiparásito, ya que entre el 38% y 90% de los medicamentos con este principio activo se encuentran en el mercado con calidad subestándar o falsificados; así como también se han detectado antibióticos esenciales bajo estas mismas circunstancias⁹².

Para analizar la toxicidad y algunos efectos secundarios letales de los antibióticos más utilizados, se puede mencionar primeramente los que se asocian con la diarrea *Clostridium difficile* y la colitis, los cuales son las cefalosporinas, fluoroquinolonas, clindamicina y ampicilina. En un caso grave pueden causar colitis psuedomembranosa, perforación intestinal o shock séptico. Por otra parte, otros casos que pueden mostrar los antibióticos son la nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, pancreatitis, cardiotoxicidad, alteraciones electrolíticas y toxicidad muscular, así como reacciones adversas hamatológicas, en las que se incluyen leucopenia, trombocipenia, anemia, alteraciones de coagulación y neurotoxicidad⁴⁰.

En relación con la toxicidad del sistema nervioso central, puede deberse a una sobredosis, y a nivel sistémico en la administración de un antibiótico, lo que le puede dar al

paciente ciertos efectos como convulsiones, encefalopatía, síntomas psiquiátricos, lesión de nervios craneales y ataxia ⁹³.

Los aminoglicósidos son un típico grupo de antibióticos asociados con Insuficiencia Renal (7-25%), pero otros agentes incluyen sulfonamidas, b-lactámicos, y aciclovir. El daño se presenta como Necrosis Tubular Aguda, normalmente no oligúrica y la mayoría de las veces completamente reversible. Factores que contribuyen a la nefrotoxicidad por aminoglicósidos incluyen la dosis, la duración del tratamiento, el uso concomitante de otros nefrotóxicos, y elevados niveles valle. Incluso con niveles en rangos recomendados puede haber nefrotoxicidad⁴⁰.

La significativa hepatotoxicidad se ha asociado con agentes antituberculosos, específicamente isoniazida y rifampicina. En ambos casos la toxicidad se desarrolla dentro de los primeros meses de su inicio y es caracterizado por elevación de transaminasas. Mayor precaución se requiere con el uso de rifampicina que causa hepatitis ocasionalmente grave.⁴⁰.

El linezolid es el antimicrobiano con más probabilidades de causar destrucción inmunomediada de plaquetas, aunque potencialmente también podría ser a través de mielosupresión directa. La incidencia fluctúa entre un 2% y un 35% en pacientes con función renal normal y tendría directa relación con la duración de la terapia. Los recuentos de plaquetas pueden continuar disminuyendo después de la suspensión, pero se recuperan entre 4 a 13 días después. La insuficiencia renal puede aumentar el riesgo de trombocitopenia⁴⁰.

1. Grupo farmacológico: antialopécico

Grupo de medicamentos / patología involucrada: alopecia androgénica.

Principio activo involucrado: Minoxidil.

Aplicaciones terapéuticas: de manera tópica, el minoxidil está indicado en el tratamiento de la alopecia androgénica de intensidad moderada, con dosis de 1 ml cada 12 horas. Una

sobredosis del producto puede generar absorción sistémica mayor, incrementando efectos sistémicos, como alteración en la tensión arterial y frecuencia cardíaca⁹⁴.

Dentro de los medicamentos para tratar la alopecia androgénica está el minoxidil, que ha venido usando de forma tópica al 2% y 5% con el efecto vasodilatador arteriolar desarrollado para vía oral como antihipertensivo; en su uso tópico, las reacciones por usar en exceso incluyen alergia severa, dermatitis por contacto por el excipiente propilenglicol, hipertrichosis, descamación en piel cabelluda, seborrea, pero por lo general es muy seguro. A nivel sistémico puede tener un riesgo de derrame pericárdico, tamponade cardíaco y angina, además de reacciones adversas como hipertrichosis, edema de miembros inferiores, hipertensión ortostática, cambios electrocardiográficos, hay casos que han reportado síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica⁹⁵.

m. Grupo farmacológico: anfetaminas

Grupo de medicamentos / patología involucrada: anorexigénico (supresor del apetito).

Principio activo involucrado: fentermina.

Aplicaciones terapéuticas: la fentermina está indicada para tratar la obesidad exógena en vinculación con un régimen basado en la restricción calórica a corto plazo, con una posología de 30 mg diarios. En promedio, pierden más peso los pacientes tratados con este anorexigénico y que mantienen la dieta de reducción de peso que los tratados con un placebo. Su abuso puede causar dependencia psicológica y disfunción social severa, y lo que resulta de una interrupción post sobredosis es fatiga extrema y depresión mental; además, tras una intoxicación puede causar dermatosis severa, insomnio, irritabilidad, hiperactividad y cambio de personalidad, llevando a manifestaciones graves como psicosis⁹⁶.

Las manifestaciones de sobredosis aguda de fentermina incluyen inquietud, temblores, hiperreflexia, respiración rápida, confusión, agresividad, alucinaciones, y estados de pánico. La fatiga y la depresión suelen seguir la estimulación central. Los efectos cardiovasculares incluyen arritmias, hipertensión o hipotensión y el colapso circulatorio. Los síntomas gastrointestinales incluyen náuseas, vómitos, diarrea y calambres abdominales. Intoxicación fatal por lo general termina en convulsiones y coma⁹⁶.

Con respecto a las anfetaminas existe un caso. Se encontró en el mercado ilícito un derivado de la anfetaminas MDMA con mezcla racémica que posee efectos tóxicos que van a depender de factores como la susceptibilidad, y se combinan con otras sustancias como alcohol u otras anfetaminas para incrementar sus efectos tóxicos⁹⁷.

En intoxicaciones agudas el consumo de dosis grandes de estas drogas, producen el denominado Síndrome Serotonérgico, que consiste en una reacción a las dosis elevadas de serotonina. Este síndrome puede provocar psicosis, hipertensión arterial, hipertermia, espasmos musculares incontrolables (crisis mioclónica), temblores, convulsiones, liberación de mioglobina de los músculos y formación de coágulos en los vasos sanguíneos⁹⁷.

Las intoxicaciones crónicas de las anfetaminas se dan a largo plazo, y se deduce debido a la adicción psicológica y física que estas sustancias producen, además de la tolerancia de la dosis que esta droga genera. Su consumo constante puede conducir a la psicosis paranoica, y a causa de la falta de sueño se produce un estado de confusión y desorientación, además de producir daños a nivel de las neuronas dopaminérgicas⁹⁷.

Anudado a lo anterior, con el uso frecuente de derivados de anfetaminas, por ejemplo el Metilfenidato, el paciente puede presentar efectos cardiovasculares, y también puede presentar trastornos psiquiátricos, según lo informó la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁹⁸.

Por otra parte, debido a su acción vasoconstrictora, las anfetaminas pueden conducir a una hipertensión y una hemorragia intracraneal secundaria. La hemorragia intraparenquimatosa es la más habitual, sobre todo a nivel de los ganglios basales, aunque también se han descrito casos de hemorragia subaracnoidea. La aparición de infartos isquémicos secundarios al uso de anfetaminas es secundaria a múltiples causas, desde cambios hemodinámicos, efectos vasoconstrictivos y trombogénicos inducidos por la sustancia tóxica⁹⁷.

Por consiguiente, una persona con sobredosis de anfetamina puede llegar a tener hiperactividad autonómica, con síntomas como temblor, agitación, aumento de presión arterial,

convulsiones y hasta desarrollársele un infarto agudo de miocardio, accidente cerebro vascular⁹⁹.

Hubo un caso en Estados Unidos, cuando se estaba vendiendo un producto falsificado llamado Alli, un medicamento para bajar de peso, el cual contenía otro principio activo, Sibutramina, en lugar de Orlistat. Aunque los dos principios activos ayudan a bajar de peso, las consecuencias son graves, ya que el paciente puede tomar un producto al cual puede ser sensible, intolerante o alérgico, o podría ocasionar interacciones con otros medicamentos que tome el paciente²⁴.

En Costa Rica se dio un caso en el 2019, de un medicamento falsificado llamado Terfamex 30 mg. Su detección es asombrosa debido a que es un medicamento controlado por las autoridades sanitarias y es catalogado como psicotrópico, ya que puede causar adicción y solo se puede adquirir con una receta digital. El reporte lo hizo un paciente, quien declaró haberlo adquirido en una farmacia comunitaria, y se percató al ver las diferencias con el original. Fue confirmado por el titular del medicamento, la farmacéutica Medix, las cápsulas originales de Terfamex contaban con el logo del laboratorio; además, la caja tenía con un sello de seguridad que trae el logo en un holograma⁵³.

n. Grupo farmacológico: analgésicos / analgésicos opiodes

Grupo de medicamentos / patología involucrada: dolor moderado a intenso.

Principio activo involucrado: Paracetamol+Tramal.

Aplicación farmacoterapéutica del paracetamol:

Es adecuado para aplicaciones analgésicas y antipiréticas; analgésico de primera elección en la artrosis y es muy útil cuando está contraindicado el ácido acetil salicílico. La dosis estándar es de 350 mg a 650 mg de cada 4 a 6 horas, las dosis diarias totales no deben superar los 4000 mg en personas sanas y los 2000 mg diarios en alcohólicos crónicos⁶².

Aplicación farmacoterapéutica del tramal:

Está indicado en el manejo del dolor moderado a severo, pero por lo general en adultos la dosis habitual de tramadol es de 50mg o 100mg cada 4 o 6 horas hasta un máximo de 400 mg al día. Se recomienda iniciar con dosis de 25 mg cuatro veces al día.

En caso de sobredosificación con paracetamol, la toxicidad más importante que se puede presentar es la consecuencia de hepatotoxicidad, debido a que al ingerir una sobredosis, las dos vías metabólicas para su eliminación se saturan. En el hígado, donde se producen los metabolitos inactivos, sucede que al saturarse la vía metabólica, el fármaco se empieza a oxidar, lo que se llama metabolito hepatotóxico, que se elimina por la orina; quiere decir que en este momento es cuando se produce el daño hepático (necrosis centrolobulillar). En la clínica sucede que al inicio la persona se encuentra sin síntomas, luego de 6 horas empiezan a surgir náuseas, sudor y malestar general; luego, en las pruebas de laboratorio se observan la elevación de transaminasas y bilirrubinamcreatinina, y prolongación de tiempo de protombina. Dos días después, ya empizan síntomas por insuficiencia tanto hepática como renal, los cuales progresan a un coma hepático o hasta la muerte¹⁰⁰.

Hubo un caso de medicamentos antimaláricos falsificados que contenían como principio activo acetaminofen, que eficazmente trataba la fiebre, pero no tenía efecto contra el patógeno (plasmodium), es decir, había presencia de otro principio activo, no el que indicaba la etiqueta; por consecuencia, no se trató la enfermedad, haciendo que la salud de los pacientes empeorara o se agravara hasta la muerte⁹⁰.

Por otra parte, en Irán estudiaron unos medicamentos a base de hierbas para la abstinencia de opiáceos en forma de tabletas y cápsulas, que en lugar de contener extracto de hierbas, lo que se encontró fueron concentraciones altas de tramal, es decir, tenían agregado un principio activo no registrado en la etiqueta; además, contenían compuestos depresores del sistema nervioso central, que lo que hacen es empeorar los efectos tóxicos del tramal, causando complicaciones y efectos secundarios tales como convulsiones, riesgos cardiacos, hepáticos y renales, e incluso la muerte, así como provoca más adicción¹⁰¹.

Se han evidenciado informes de muertes por falsificación de opiáceos entre el 2013 y 2014 en Estados Unidos, que causó más de 700 muertes relacionadas con fentanilo falso, el cual se mostró en el centro para el control y la prevención de enfermedades. Se informó en esos mismos años un aumento de 79% de defunciones con opioides sintéticos (incluido el fentanilo)¹⁰¹.

Con respecto al tramal, en una sobredosificación, los síntomas comienzan a manifestarse desde una depresión del sistema nervioso central hasta letargo, y aún un coma profundo; más aún en una dosis tóxica. Las manifestaciones que pueden presentarse son trastornos de comportamiento y convulsiones (tónica-clínica); la neurotoxicidad se da dentro de las 24 horas y se puede presentar con una dosis mínima de 100 mg⁶².

Estudios realizados en el 2015 en Estados Unidos indican que las intoxicaciones por tramal han sido entre un 14% y 15% más que por otros medicamentos de venta libre, y esto debido al abuso y a la dependencia incrementada en los casos de intoxicación en adultos jóvenes⁶².

Lo contrario cuando se subdosifica la dosis de un analgésico como es el caso del tramal. Aunque se pueden evitar efectos adversos como vómito y náuseas, lo que pasa es que no se va a cubrir la dosis media de mantenimiento diaria, entonces no se puede abarcar el dolor que está teniendo el paciente, teniéndose un mal control del dolor por administrarse en rangos subóptimos. Por lo que se debe saber que el rango de dosis para el tramal en el alivio del dolor moderado a intenso va de 50 mg a 400 mg diarios, y 4 g máximo de paracetamol; pero en conjunto, la dosis promedio máxima es de 300 mg de tramal y 2,6 g de paracetamol^{102,103}.

Con respecto a lo toxicológico del tramal se menciona, en un estudio en el 2015, que las concentraciones de este principio activo fueron un 20% más altas en metabolizarse en pacientes sanos, por lo cual, al aumentar sus concentraciones, van a aumentar las probabilidades de que se presenten síndrome serotoninérgico y depresión respiratoria⁶².

o. Grupo farmacológico: andrógenos

Grupo de medicamentos / patología involucrada: hipogonadismo.

Principio activo involucrado: testosterona.

Aplicaciones terapéuticas: la indicación para la testosterona es para terapia de sustitución de testosterona en el hipogonadismo masculino, y su administración intramuscular de 1000 mg de undecanoato de testosterona cada 10 o 14 semanas. Se han detectado casos sospechosos de reacciones anafilácticas tras la inyección; además, es importante conocer que el uso frecuente de los andrógenos puede acelerar la progresión de cáncer de próstata subclínico y de hiperplasia prostática benigna¹⁰⁴.

Dentro de los andrógenos existe el grupo de esteroides anabolizantes androgénicos, el cual ha generado popularidad en deportistas para aumentar su rendimiento, estimulando la producción celular de proteínas para aumentar el tono muscular; pero muchos desconocen los daños fisiológicos, funcionales, bioquímicos y psicológicos. El uso indiscriminado de estas sustancias repercute en efectos adversos a corto, mediano y largo plazo, y va a depender del tipo de fármaco, su dosis, su forma, su frecuencia, el género del paciente, su edad, su dieta, el entrenamiento y la situación físico-psíquica¹⁰⁵.

Los esteroides anabolizantes lesionan de diversas maneras a los individuos que los utilizan. Dependiendo del órgano que se afecte, se dividen en: a) Hepáticos: la hepatotoxicidad se refleja en la elevación de la función hepática y en el desarrollo de patologías, como el carcinoma y la hepatitis coléstatica. b) Cardiovasculares: el efecto provocado en el perfil lipídico lo que podría desarrollar arteriosclerosis y, por ende, mayor coagulación enzimática puede causar vasoespasmos coronarios; el aumento de la presión arterial; el uso de esteroides anabólicos androgénicos incrementa el ritmo cardíaco, lo que aumentará el riesgo de sufrir una miocardiopatía, con posibilidad de padecer arritmias un paro cardíaco o un accidente cerebrovascular. c) Reproductivos y endocrinos: el exceso en el consumo genera hipogonadismo hipogonadotrófico; además, se puede producir una oligospermia (bajo volumen de semen), produciendo infertilidad. d) Psicológicos: se registra el incremento de la agresividad, la irritabilidad, la ansiedad,

la euforia y la depresión; en algunos casos, se presenta la aparición de síndromes maníacos e hipomaniacos, reflejándose episodios paranoides y de alucinaciones, ocasionando suicidios, aberraciones sexuales, entre otros trastornos, siendo adictivos y generando dependencia¹⁰⁵.

p. Grupo farmacológico: prostaglandinas

Grupo de medicamentos / patología involucrada: úlcera duodenal.

Principio activo involucrado: misoprostol.

Aplicaciones terapéuticas: la indicación para el misoprostol es la prevención de lesiones gastrointestinales debido al uso frecuente de AINEs, así como el tratamiento de úlcera duodenal. El rango de dosis va de 400 mcg a 800 mcg diario. En una sobredosis puede causar sedación, temblor, dolor abdominal, convulsiones, hipotensión o bradicardia, y disnea¹⁰⁶.

Entre las reacciones adversas más importantes debido al uso prolongado de las prostaglandinas se encuentran trastornos: cardíacos (arritmia cardíaca), musculoesqueléticos (artralgia, mialgia), renales (hematuria), vasculares (flebitis, tromboembolismo), psiquiátricos (neurosis), entre otros; y las más graves serían la rotura uterina y el paro cardíaco¹⁰⁷.

Sobre la seguridad de las prostaglandinas, en este caso el misoprostol, se tiene en datos preclínicos que a dosis altas produce incremento de anomalías congénitas; además, tiene efecto embriotóxico, así como los efectos tóxicos agudos, como relajación del músculo liso, dificultad respiratoria y depresión del sistema nervioso central. También se demuestra que no tiene efectos carcinogénicos¹⁰⁷.

En un embarazo, la sobredosificación de misoprostol se manifiesta en contracciones uterinas hipertónicas, así como taquipnea, hipertermia, acompañadas de convulsiones con escalofríos. Asimismo, las implicaciones en el feto se reflejarían en acidosis fetal, sufrimiento fetal, síndrome de aspiración de meconio, así como alteraciones cardíacas¹⁰⁷.

También hay posibilidad de reacciones adversas durante el uso del misoprostol en mujeres embarazadas, incluyendo la muerte de la madre o del feto. Además, pueden

producirse embolismos del líquido amniótico, hemorragias vaginales, retención de placenta, shock, bradicardia fetal y dolor pélvico¹⁰⁷.

q. Grupo farmacológico: Urológicos

Grupo de medicamentos / patología involucrada: disfunción eréctil.

Principio activo involucrado: Sildenafil / Tadalafil.

Aplicaciones terapéuticas: en este grupo farmacológico se encuentran los inhibidores de la 5 fosfodiesterasa (PDEI₅), conocidos principalmente para tratar la disfunción eréctil, pero más allá tienen un uso farmacológico importante a nivel patológico, como lo es la hipertensión arterial pulmonar (HAP), el endometrio delgado, el aumento de masa ósea y la aterosclerosis e hiperplasia benigna; por ello, también es significativo conocer los riesgos que se tienen ante el uso no adecuado o prolongado¹⁰⁸.

En cuanto a la dosis de la sildenafil, va de 50 mg a 100 mg al día, y del tadalafil va de una dosis de 5 mg, 10 mg hasta 40 mg por HAP una vez al día. Además, se han realizado estudios en voluntarios sanos con Sildenafil, y se observó que 10 de 14 agravaron las reacciones adversas reportadas, y en el caso de una dosis de 200 mg no se obtuvo para mejora en eficacia, mas sí incidencia de reacciones adversas como cefalea, enrojecimiento, trastornos visuales, entre otros¹⁰⁹.

Por lo cual, uno de los productos más utilizados para su falsificación como medicamentos son los que mejoran la actividad sexual, los que tienen principios activos que tratan la disfunción eréctil, y con ello el riesgo al contener variabilidad de concentraciones, ya sea menor e inferior. En el caso de que la dosis fuese menor, el paciente, al no sentir el efecto, se vuelve a tomar varias o repetidas dosis, afrontando daños inevitables por la sustitución de cantidad estandarizada en la etiqueta⁹⁰.

Casos se han descrito en hospitales de Singapur con eventos inusuales en pacientes que consumieron PDEI₅ falsificados. Se reportaron 150 pacientes no diabéticos con hipoglicemias severas, siete de ellos estuvieron en estado de coma y cuatro fallecieron. Lo que sucedió fue que

los medicamentos contenían otro principio activo (Gliburida), en vez de lo que decía la etiqueta⁹¹.

En relación con lo mencionado, el principio activo más manipulado y de los más conocidos es el sildenafil. Sobre su uso, se debe contemplar que una sobredosificación puede tener repercusiones fatales en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, que padecen de estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica, u otras reacciones adversas como priapismo, neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica¹⁰⁸.

Los riesgos asociados al consumo del sildenafil son; La redistribución sanguínea, secundaria a una rápida disminución de la resistencia vascular periférica puede modificar la perfusión coronaria normal y generar isquemia del tejido muscular cardiaco. Si acaso existe daño vascular coronario es mucho más riesgoso a producir este problema. Al usar nitratos se va a producir una vasodilatación por aumento del óxido nítrico, producido por el sildenafil, lo que implica una súbita caída de la presión arterial. Se han producido también erecciones sostenidas (priapismo) e intensas que pueden originar daño en el tejido del pene, ocasionando incluso que la disfunción eréctil sea irreversible y se ha comprobado que el uso exagerado de éste medicamento podría causar daño cardiaco, disfunción permanente y lo más grave aún, la muerte súbita. Al consumirlo con alcohol, puede causar cardiopatía isquémica durante el acto sexual¹¹⁰.

Por otro lado está la tadalafilo. Se debe tener cuidado ya que puede causar trastornos nerviosos como accidente cerebrovascular, accidentes isquémicos transitorios, convulsiones y amnesia transitoria; además, es el que presenta mayor problema gastrointestinal, como la dispepsia. Se presenta toxicidad, pero si se consume con alcohol puede potenciar los efectos de hipotensión y mareos^{108,110}.

4.4.2 Medicamentos Falsificados con Placebos o Ausencia de Principio Activo y con Presencia de Sustancias Tóxicas

La problemática de los medicamentos y de los productos naturales falsificados radica en que no funcionen del todo. La intoxicación es el riesgo más serio que puede existir en este tipo de comercio ilícito, con el simple hecho de que pueden presentar sustancias inocuas o que traten

ineficazmente cierta patología, y que se complique y progrese la enfermedad, incurriendo en tratamientos más costosos, afectando aún más el sistema de salud.

El efecto placebo son componentes para terapias, mediante los cuales se actúa deliberadamente de manera psicológica o psicofisiológica. Puede decirse que produce ciertos efectos ante síntomas y enfermedades, pero no tiene especificación alguna de la situación fisiológica o patológica que se está tratando, es decir, no tiene efectos farmacoterapéuticos. Entre sus características se tiene que carecen de componentes activos farmacológicos, y que el paciente debe creer en su eficacia⁶³.

Aunque no contengan el principio activo de la etiqueta de un falsificado, lo que puede ocurrir es que no se dé el efecto terapéutico por el cual se estaba administrando, pero puede ocurrir que tenga sustancias nocivas para la salud, así como agua contaminada, colorantes tóxicos, anticongelantes, entre muchos más que no estén autorizados, y si lo están, no se encuentran dentro del rango permitido. Por ejemplo, a causa de un jarabe para la tos murieron 500 niños, ya que este estaba contaminado con etilenglicol¹¹¹.

Cabe mencionar otros ejemplos, como son los inhaladores falsificados para tratamiento de fibrosis quística pediátrica que contenían contaminación bacteriana, lo que afectó los pulmones de estos pacientes; y el caso de una falsa eritropoyetina que estaba diluida con agua contaminada¹¹¹.

Debido a la constante exposición de un tóxico, llámese un principio activo o excipientes no autorizados que terminan absorbiéndose repetitivamente, en algunas ocasiones puede que se lleguen a presentar trastornos tóxicos. La acumulación de esas sustancias en el organismo conlleva a trastornos patológicos con el pasar del tiempo, permaneciendo latentes, los cuales se pueden manifestar derivando a una complicación clínica o enfermedad, o que dicho tóxico se deposite en un lugares específicos del cuerpo por alguna afinidad, lo que puede provocar una intoxicación aguda⁶².

4.4.3 Afectación a los Sistemas de Salud, Farmacias Comunitarias y Compañías Farmacéuticas

Unos de los grandes problemas que abarca la falsificación de medicamentos y productos naturales es la incertidumbre que se genera con el medicamento original; con las farmacias comunitarias, distribuidoras, con las compañías farmacéuticas, e incluso con el sistema sanitario, por sufragar o atender a los pacientes descompensados, subdosificados, sobredosificados e incluso intoxicados, generando complicaciones en su presupuesto.

Por ejemplo, la FDA de los Estados Unidos tienen como objetivo asegurar la calidad de los productos farmacéuticos que circulan en el país, pero la tarea se hace cada vez más difícil, debido a que los pacientes incurren en la compra de medicamentos en lugares donde se encuentre más barato, donde no le pidan receta médica, sin asegurarse bien de la legitimidad del lugar, sin observar bien el riesgo en el cual se exponen; esto provoca que los consumidores no se acerquen a farmacias comunitarias autorizadas por el elevado costo o debido a alguna escasez de estos; y es ahí donde se aprovecha el mercado negro¹¹¹.

Por lo cual, es importante que este cumpla con todas las especificaciones que establece el RTCA con respecto al etiquetado de medicamentos, debido a que así se puede captar más fácilmente un medicamento o producto falso; además, el grado de seguridad tecnológica que presentan los envases primarios, para evitar que estos sean falsificados.

Ahora bien, con respecto a las compañías farmacéuticas, estas también tienen su buen porcentaje de pérdida. Según un artículo en el 2013, autoridades mundiales confiscaron 65,1 millones de dosis durante los tres primeros trimestres de medicamento falsificado de la industria Pfizer, por lo cual, dicha compañía debe invertir sustancialmente recurso para combatir contra la falsificación de sus productos, generándole así gastos no estimados¹¹¹.

Por lo cual tanto las compañías farmacéuticas titulares como las farmacias comunitarias, pierden gran porcentaje de ventas ante los productos falsificados causando consecutivamente un efecto domino en el sistema de salud y por ende en la economía; ya que repercuten en el presupuesto de la atención médica y, al mismo tiempo, el gobierno también va a perder la recaudación de estos impuestos¹¹².

En referencia al sistema de salud pública, por ejemplo, en una proyección hasta el 2020 que tuvo la Unión Europea, donde valoraron gastos achacables a la falsificación de medicamentos, exponen un gasto de 1.800 y 22.000 millones de euros en la atención a pacientes por como consecuencia de la medicación con productos fraudulentos evitables¹¹¹.

La problemática radica que se dé un aumento de medicamentos de mala calidad, así como el tratamiento de enfermedades infecciosas que lleguen a generar resistencia, generando ineficacia, al no contar con el principio activo. También, la seguridad del paciente se pone en riesgo ante el desconocimiento de este tipo de productos. Es un mercado negro que mueve 70.000 millones de euros, es decir, más cantidad monetaria que las ventas de Pfizer y GSK juntas. La falsificación sido un negocio mucho más rentable que las drogas de abuso, y es peor cuando las sanciones ante este crimen son menores en comparación a la venta de narcóticos ilegales²⁴.

Actualmente después de la pandemia del COVID-19 que por sí misma generó una crisis de salud pública, provocó problemas en la oferta y demanda de los fármacos esenciales y conjuntamente aumentó la venta ilegal de productos sanitarios falsificados entre ellos vacunas falsas contra coronavirus; esto expuso las deficiencias que existen en las agencias reguladoras de medicamentos a nivel mundial, que menos del 30% garantizan la idoneidad de sus productos y que al igual que la insuficiencia de la atención médica mostrada, pueda qué sino se toman las medidas adecuadas a tiempo se peligre una pandemia paralela de medicamentos y productos farmacéuticos falsificados¹¹².

CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En el presente apartado se puntualizan las conclusiones obtenidas según los resultados desarrollados en el capítulo IV, con base en la información recopilada durante el proceso de investigación, dando respuesta a los objetivos planteados, así como respuesta a la pregunta del planteamiento del problema. También se especifican recomendaciones tanto para la población como para diferentes entes relacionados mediante resultados y conclusiones.

5.1 Conclusiones

De acuerdo con el objetivo 1: “Definir la clasificación de los productos medicamentosos falsificados de acuerdo con lo establecido por la Organización Mundial de la Salud”, se concluye que:

- Es necesario conocer las definiciones que establece la OMS sobre la nomenclatura de los productos médicos falsificados y subestándar, para unificar diferentes terminologías que se manejan a nivel mundial.
- Los productos médicos de calidad inferior y los productos médicos no registrados o sin licencia, según estudios, se asocian deliberadamente con algún riesgo de falsificación, además de que no se puede autenticar su calidad al no tener el certificado de buenas prácticas de manufactura.
- La formulación de los productos médicos falsificados puede o no incluir la dosis terapéutica adecuada, contener o no el principio activo indicado en la etiqueta, además de otros excipientes que pueden ser tóxicos.

De acuerdo con el objetivo 2: “Examinar los reportes de alertas sanitarias sobre eventos relacionados a la falsificación de los medicamentos y productos naturales en Costa Rica”, se concluye que:

- En la página de MINSA, los reportes se encuentran ubicados dentro de la categoría “alertas por producto en el mercado”, por lo cual no solo se contemplan los productos medicamentosos falsificados, sino que también otros géneros. En el periodo 2009-2022, de 168 alertas, solo 104 alertas tienen relación con medicamentos.
- En el periodo de estudio se reportan 86 delitos farmacéuticos, en los que envuelve a los medicamentos falsificados y sin registro sanitario, así como a los productos naturales y sin registro sanitario. Se detectó un total de 28 medicamentos falsificados y 8

medicamentos sin registro sanitario, así como 4 productos naturales falsificados y 46 productos naturales sin registro sanitario.

- En comparación con hace cinco años, la cantidad de casos de fármacos sin registro sanitario se mantiene, y con respecto a los medicamentos falsificados y productos naturales sin registro sanitario, hubo una disminución de un 25%; sin embargo, no se han realizados reportes de productos naturales falsificados desde el 2017.
- La mayoría de productos medicamentosos falsificados son de casas farmacéuticas extranjeras, y en ocho casos no se mostró el laboratorio proveniente; además, todos los productos involucrados tienen una modalidad de venta de productos bajo prescripción médica, lo cual evidencia que la venta de medicamentos falsificados se da en lugares autorizados, pero más que todo en los no autorizados, como centros comerciales, ferias, e incluso las personas indican que se lo compraron a vendedores ambulantes.

De acuerdo con el objetivo 3: “Identificar la problemática de la falsificación de medicamentos a nivel nacional en función del grupo farmacológico, forma farmacéutica, incidencia histórica y distribución de eventos por provincia”, se concluye que:

- Existe mucha variedad grupos farmacológicos involucrados, un total de 17 tipos. La mayor cantidad de eventos se inclinan por el grupo urológico con siete casos, seguida por los AINEs, con tres casos.
- Se observa gran variedad de fármacos involucrados en la resistencia corporal, estimuladores potenciadores, productos para satisfacer necesidades personales y estéticas, así como productos adictivos para tratar dolores agudos, que las personas adquieren sin ser prescritos por un médico.
- Según la Clasificación Anatómica Terapéutica (ATC) de la OMS, e implicados con la falsificación, los principales fármacos involucrados en orden descendente según su patología pertenecen al sistema genitourinario – hormonas sexuales, tracto alimentario - metabolismo, sistema músculoesquelético y el sistema cardiovascular.
- Se reporta la incautación de siete tipos de formas farmacéuticas falsificadas, y se observa con mayor falsificación las cápsulas con un 33,3% en sucesión a las soluciones inyectables con 24,2%, tabletas con 15,2%, y ampollas con 12,1%.

- Se puede deducir que las cápsulas son la forma farmacéutica más escogida por el mercado ilícito debido a su fácil preparación. Por lo general, se fabrican con gelatina de dos piezas, y usualmente están compuestas por el fármaco y al menos un excipiente; al mismo tiempo es de uso comercial común.
- Poca precisión de los datos, ya que, de los 28 reportes de medicamentos falsificados confiscados, en 22 de los casos no se indica el lugar donde ocurrieron los hechos.
- Se puede deducir que Heredia y Puntarenas son las provincias donde más casos se han reportado, sin tomar en consideración los casos no indicados.
- Los costarricenses se encuentran en lugares donde hay mucha demanda de dicho producto, y se vende de forma legal a un costo elevado en los establecimientos autorizados, pero al adquirirlos de forma ilegal salen más económicos.
- En algunos casos se reconoce el buen actuar del farmacéutico bajo su fundamento al descubrir y manifestar a MINSA los casos sospechosos, y a estas autoridades competentes en externar el producto a la casa titular y de hacer el análisis correspondiente para conocer sus ingredientes y corroborar su falsedad.

De acuerdo con el objetivo 4: “Distinguir las consecuencias a nivel de seguridad, toxicidad, eficacia y afectación a los sistemas de salud, farmacias comunitarias y compañías farmacéuticas debido a la falsificación de medicamentos en el país”, se concluye que:

- Un medicamento o producto natural fraudulento que contenga un placebo en lugar del principio activo, al no tener efectos farmacoterapéuticos, genera que el paciente pueda empeorar su patología; de otra manera, puede ocurrir que tenga sustancias nocivas para la salud, así como agua contaminada, colorantes tóxicos, anticongelantes, entre muchos más que no estén autorizados, o si lo están, no se encuentran dentro del rango permitido.
- Debido a la constante exposición ante un tóxico, llámese un principio activo o excipientes no autorizados, que termina absorbiéndose repetitivamente, en algunas ocasiones puede que se lleguen a presentar trastornos tóxicos, más aún la acumulación de esas sustancias en el organismo conlleva a trastornos patológicos en el pasar del tiempo.

- El aumento de medicamentos de mala calidad, así como tratamientos de enfermedades infecciosas que pueden llegar a generar resistencia, también generan ineficacia, y la seguridad del paciente se pone en riesgo ante el desconocimiento de este tipo de productos.
- El mercado negro se aprovecha de los consumidores que incurren en la compra de medicamentos en lugares donde se encuentre más barato, donde no le pidan receta médica, sin asegurarse bien de la legitimidad del lugar, sin observar bien el riesgo en el cual se exponen, lo que provoca que no se acerquen a farmacias comunitarias autorizadas por el elevado costo, o debido a alguna escasez de medicamentos.
- Las compañías farmacéuticas deben invertir sustancialmente recurso para combatir contra la falsificación de sus productos, generándole gastos no estimados; así como pueden perder credulidad cuando un producto de ellos se expone, al no generar seguridad y eficacia.

Por último, en respuesta a la pregunta de investigación: “¿Cuál es la importancia del análisis de las alertas sanitarias relacionadas con la falsificación de medicamentos y productos naturales, para el control de estos productos por parte del Ministerio de Salud de Costa Rica, durante el I cuatrimestre del 2023?”, se concluye que:

- Una detección temprana de los productos medicamentosos falsificados es importante, debido a que estos pueden afectar la salud pública; por lo tanto, la intervención de estos evitaría problemas relacionados con sub dosificación, sobredosificación, intoxicación y efectos adversos descritos en cada grupo farmacológico.
- Es importante que se cumpla con todas las especificaciones que establece el RTCA de etiquetado de medicamentos, debido a que así se puede captar más fácilmente un medicamento o producto natural falso, además de establecerse una seguridad tecnológica que deben presentar los envases primarios para evitar que estos sean falsificados.
- Como consecuencia, el sistema público de salud puede valorar gastos achacables a la falsificación de medicamentos, ya que suponen una alteración en el presupuesto de la atención a los pacientes, tanto ambulatorios como los internados, generando urgencias evitables, así como gastos en insumos médicos requeridos.

- Las sanciones ante este crimen son menores en comparación con la venta de narcóticos ilegales, lo que abre oportunidades a que expandan aún más estos mercados ilícitos.
- Tanto el Ministerio de Salud como ente encargado de la inspección, vigilancia y control, como los farmacéuticos son piezas fundamentales, para así poder disminuir la adquisición de medicamentos falsificados cerciorándose de que la cadena de suministro farmacéutica y los requisitos de certificación de medicamentos se encuentren en óptimas condiciones.
- El ámbito de la comercialización ilícita medicamentosa desencadena un riesgo a la salud pública, ya que algunos de los medicamentos falsificados o adulterados se elaboran en sitios clandestinos que no cumplen con la legislación vigente sobre las Buenas Prácticas de Manufactura.
- Unas de las medidas en las cuales se puede proteger las diversas etapas de la cadena de suministro contra los medicamentos falsificados es realizando capacitaciones al personal farmacéutico sobre la importancia de reportar y reconocer los medicamentos falsificados. Todas las entidades encargadas de la inspección, vigilancia y control de los medicamentos deben realizar una contribución global con todos los interesados para disminuir los problemas de salud pública, brindando así seguridad al paciente y pudiendo alcanzar el objetivo de poder abordar y disminuir la falsificación de medicamentos.

5.2 Recomendaciones

Al la dirección del Ministerio de Salud:

- Se insta a realizar inspecciones con más regularidad en todos los mercados donde circulen productos medicamentosos y fortalecer los controles de importación.
- Que en la página oficial se muestren los reportes en una categoría donde solo se expongan los productos falsificados y subestándar, para tener más precisa la información.
- Al momento de efectuar los reportes, que sean más exactos en el momento de recabar la información, y profundizar en las investigaciones inspeccionando en mayor espacio otros lugares que infundan sospecha de la venta de estos productos.
- Que trabaje en conjunto con otros entes relacionados, como farmacovigilancia y el centro de intoxicaciones, y que generen soluciones indagando profundamente sobre el

motivo de diferentes eventos adversos, fallos terapéuticos, intoxicación, que muchos pueden haberse derivado por el uso de un producto falsificado.

- Alertar a la población en redes sociales o medios de comunicación nacional, y no solo en la página del Ministerio de Salud, donde algunas veces la información es difícil de encontrar; esto pensando en todo tipo de consumidores, con la finalidad de que los consumidores sean precavidos al comprar un medicamento o producto natural.
- Promover la existencia de la plataforma de revisión de registro sanitario llamada “Regístrelo”, ya que no toda la población se encuentra al tanto de esta.

A la Universidad Internacional de las Américas:

- A la Facultad de Farmacia, realizar charlas sobre especificaciones de los productos medicamentosos falsificados y subestándar, y su importancia.
- Impulsar a los estudiantes en general a que demanden ante MINSa si presentan sospecha de alguna anomalía en productos medicamentosos.
- Dar capacitaciones actualizadas a los futuros profesionales en salud, para que respondan a las necesidades de la población en el ámbito medicamentoso, para fortalecer el nivel de conocimiento y de prevención establecidos en la normatividad vigente.

A los farmacéuticos en general:

- Estar siempre al tanto de la información que genera MINSa, de los reportes por producto en el mercado, para darle su debido seguimiento.
- Identificación y denuncia de un producto medicamentoso fraudulento. Es por ello que se deben tener claras las características que debe cumplir todo medicamento, tanto en su etiqueta como en su envase.
- Informar, educar y guiar a la población sobre los medicamentos y productos naturales que son de calidad vs los falsificados, y darle a conocer los riesgos que conllevan para la salud.
- Indagar más en la consulta farmacológica en los pacientes que adquieren productos en otro lugar, con la finalidad de detectar a tiempo un producto fraudulento.
- Como gestor de la cadena de suministro de medicamentos, el farmacéutico debe participar de manera proactiva y ética, para establecer una adecuada distribución y

promoción de uso correcto de los medicamentos, para la disminución de la comercialización y el uso de productos falsificados.

A los consumidores en general:

- Comprar en establecimientos y lugares autorizados para la venta en productos naturales y medicamentos.
- Informarse con el farmacéutico o el médico de cualquier medicamento, suplemento o producto natural antes de consumirlo.
- Notificar ante MINSA o cualquier establecimiento de salud ante cualquier sospecha o anomalía que se tenga con algún producto natural o medicamento, así como una reacción adversa o un fallo terapéutico.
- Participar en la lucha contra la falsificación de medicamentos informando a la autoridad nacional reguladora de medicamentos sobre un producto sospechoso, distribuidores, y fabricantes de medicamentos ilegales o no autorizados.

CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torres Domínguez A. Medicamentos y transnacionales farmacéuticas: impacto en el acceso a los medicamentos para los países subdesarrollados. *Rev Cuba Farm.* Marzo de 2010;44(1):97-110.
2. Vera Carrasco O. La falsificación de medicamentos: un riesgo de enorme gravedad para la salud pública. *Cuad Hosp Clínicas.* 2019;60(1):67-75.
3. Sánchez MF, Víquez D, Blanco J, Quesada MS, León A. Medicamentos falsificados y subestándar: un problema para la salud pública de Costa Rica y del mundo. *Rev Médica Univ Costa Rica.* 2021;15(1):1-14.
4. Fakeshare [Internet]. Unión europea; 2016. [Citado el 16 de octubre de 2022]. Medicamentos falsificados y riesgos para la salud [4 pantallas aproximadas]. Disponible en: <http://www.fakeshare.eu/es/docs/404>
5. Peyraud N, Rafael F, Parker LA, Quere M, Alcoba G, Korff C, et al. An epidemic of dystonic reactions in central Africa. *Lancet Glob Health.* 2017;5(2):137-138.
6. Granchelli A. Seguridad Pública: envenenamiento, adulteración y falsificación [Internet]. Estudio Granchelli & Asociados. 2017 [citado 16 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://granchelli.org/2017/03/31/seguridad-publica-envenenamiento-adulteracion-y-falsificacion/>
7. Enríquez Fernández S. Medicamento Falsificado en la Actualidad: Legislación. [Tesis de Trabajo fin de Grado Farmacia]. España: Universidad Complutense de Madrid;2017.
8. González D. Falsificación de productos médicos y delitos similares contra la salud pública: influencias internacionales y regulación nacional. *Estud Deusto.* 2017;65(1):151-183.
9. Muñoz PM. Modificación De La Ley N.º 5395, Ley General De Salud, Y Adición De La Sección IV Al Título XVI De La Ley N.º 4573, Código Penal. Asamblea Legislativa de la Republica de Costa Rica; 2019.

10. Fedefarma. [Internet]. Costa Rica; 2019. [Citado 16 de octubre de 2022]. Alerta Sanitaria por Medicamentos Falsificados en Costa Rica [2 pantallas aproximadas] Disponible en: <https://fedefarma.org/noticias/alerta-sanitaria-por-medicamentos-falsificados-en-costa-rica/>
11. Grupo de Trabajo de Productos médicos de calidad subestándar, espurios, de etiquetado engañoso, falsificados o de imitación (SSFFC) Anterior [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. [Citado el 14 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1583:2009-grupo-trabajo-combate-medicamentos-falsificados&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0
12. Regulaciones en Costa Rica para la venta de productos derivados de las plantas bioactivos. [Internet]. Consejo Nacional de Rectores; 2003. Disponible en: <https://repositorio.conare.ac.cr/bitstream/handle/20.500.12337/2471/14138.pdf?seq>
13. Exebio LEM, Rodríguez J, Sayritupac F. Los medicamentos falsificados en Perú. Rev Panam Salud Pública [Internet]. 2010 [citado 16 de octubre de 2022];27(2). Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892010000200008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
14. Interpol. [Internet]. 2019 [Citado el 16 de octubre de 2022]. Operation Pangea – shining a light on pharmaceutical crime. Disponible en: <https://www.interpol.int/en/News-and-Events/News/2019/Operation-Pangea-shining-a-light-on-pharmaceutical-crime>
15. Karunganye P. Counterfeit and substandard drugs in Tanzania: A review. Forensic Sci Int Rep. 2023;7.
16. Nistor AL, Pisani E, Kok MO. Why falsified medicines reach patients: an analysis of political and economic factors in Romania. BMJ Glob Health. 2023;6(3).
17. Roldán A, Rodríguez N. Análisis de los productos naturales de venta libre para la reducción de peso corporal más vendidos en las farmacias, macrobiótica y supermercados de los distritos del Carmen y la Merced en el cantón de San Jose en el año 2015 [Internet] [Tesis de Licenciatura en Nutrición]. Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2017. Disponible en: <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/handle/123456789/5700>

18. Sundholm M. OMS: Organización Mundial de la Salud [Internet]. Office of the Secretary-General's Envoy on Youth. 2013 [citado el 16 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.un.org/youthenvoy/es/2013/09/oms-organizacion-mundial-de-la-salud/>
19. Servicios farmacéuticos basados en la atención primaria de salud [Internet]. Washington DC: OMS; 2013 [citado el 06 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/SerieRAPSANo6-2013.pdf>
20. Brenes EN. Regulación de la Salud [Internet]. Ministerio de Salud Costa Rica. 2022. [Citado el 16 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/regulacion-de-la-salud>
21. Barquero A. Análisis de la importancia de los criterios de etiquetados y la presencia de registros sanitarios según lo establecido en la legislación para la comercialización de productos naturales medicinales y su aporte en la farmacovigilancia en el consumo de estos productos en establecimientos fuera del Gran Área Metropolitana durante el segundo cuatrimestre del 2022 [Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia]. [Costa Rica]: Universidad Internacional de las Américas; 2022.
22. Lobo F. Propuesta de una guía de capacitación y autoevaluación como parte del plan de formación continua para fortalecer el conocimiento acerca del manejo del riesgo cardiovascular en atención primaria de la salud, dirigida a estudiantes avanzados de la carrera de farmacia de la Universidad Internacional de las Américas a partir de los pilares técnicos del modelo HEARTS en las Américas, de la Organización Mundial de la Salud, durante el período de mayo a diciembre del 2022. [Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia]. [San José, Costa Rica]: Universidad Internacional de las Américas; 2022.
23. Pereira A, Lizano C, Hernández L. Consulta farmacéutica en farmacias de comunidad de Costa Rica: un servicio basado en Atención Primaria. Rev. Ofil Ilaphar. [Internet]. 2018 [citado el 06 de noviembre de 2022]. 28(4):307-311. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/329104844_Consulta_farmacutica_en_farmacias_de_comunidad_de_Costa_Rica_un_servicio_basado_en_Atencion Primaria

24. del Río LA. La fabricación industrial de medicamentos. Razones de un cambio en España [Internet]. CEU Ediciones; 2015. Disponible en: file:///C:/Users/Oscar/Documents/Arias_W3n/UIA/Tesis/Articulos/Lecci%C3%B3nMagistralFarmacia_LuisdelRio_2015.pdf
25. Peña P, Lázaro J. Dos enfoques sobre los medicamentos y la industria farmacéutica. Rev Cuba Salud Pública. Diciembre de 2004;30(4).
26. Arroyo Sibaja M. Caracterización psicosocial del consumo de medicamentos en Costa Rica: estado de la cuestión. Rev Reflex. 2014;93(2):55-65.
27. Sistema Costarricense de Información Jurídica [Internet]. Reglamento Técnico sobre Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, Productos Farmacéuticos y Medicamentos de Uso Humano. [Citado el 06 de febrero de 2023]. Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=67935&nValor3=80710&strTipM=TC
28. Campos DDS. Medicamentos, plantas medicinales y productos naturales. Rev. Binass 2003;16(1y2):8.
29. Baltodano BB, Zúñiga LV, Madrigal RM. Consideraciones jurídico-sanitarias en orden al funcionamiento de las macrobióticas en Costa Rica. Rev Cienc Juríd. 2022;159:1-14.
30. Modalidad de Venta de Medicamentos [Internet]. Ministerio de Salud Costa Rica. 2023. [Citado el 09 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/32-tramites/certificaciones/163-modalidad-de-venta-de-medicamentos>
31. Sistema Costarricense de Información Jurídica [Internet]. Declara Medicamentos de Venta Libre al Consumidor No. 39983-S. [citado 11 de marzo de 2023]. Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=82895&nValor3=120238¶m2=1&strTipM=TC&lResultado=2&strSim=simp

32. ATC/DDD - Structure and principles [Internet]. Metodología del Centro Colaborador de Estadísticas de Medicamentos de la OMS. 2023. [Citado el 08 de febrero de 2023]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/
33. Rodríguez D, Castro Armas R, Vélez A, Tamayo K. Sistema de información sobre categorías farmacológicas. Rev Cuba Farm. 2001;35:144-151.
34. Ware KB, Campbell RD, Turner M. Fake drugs, real concerns: Counterfeit HIV medications and community trust. Res Soc Adm Pharm [Internet]. 2022 [citado el 26 de diciembre de 2022]. 19(4):686-691. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551741122004090>
35. Sistema Costarricense de Información Jurídica [Internet]. Reglamento de buenas prácticas de almacenamiento y distribución de medicamentos. [Citado el 06 de febrero de 2023]. Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=74926&nValor3=92670&strTipM=TC
36. Sistema Costarricense de Información Jurídica [Internet]. Productos Farmacéuticos. Medicamentos Para Uso Humano. Requisitos De Registro Sanitario. [Citado el 06 de febrero de 2023]. Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=77461&nValor3=97091&strTipM=TC
37. Sistema Costarricense de Información Jurídica [Internet]. Reglamento Técnico Centroamericano de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano Vigente. [Citado el 06 de febrero de 2023]. Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=58413&nValor3=64716&strTipM=TC
38. Chapetón Herrera AY, Morera Martínez D. Revisión Documental sobre la Falsificación de Medicamentos y el Rol de Tecnólogo en Regencia de Farmacia en la Prevención de la Adquisición y Uso. [Tesis de Tecnólogo en Regencia de Farmacia] Villavicencio. Universidad

de los Llanos; 2018. [citado el 26 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.unillanos.edu.co/handle/001/1137>

39. Vega DRG. Seguridad del paciente: conceptos y antecedentes. *Patient safety: concepts and history*. 2007;12:4.

40. Marcela Palavecino C. Toxicidad antibacterianos: farmacocinética-farmacodinamia: prevención y manejo. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2014;25(3):445-56.

41. Vallejos Narváez Á, Calvache JC, Ávila MP, Latorre SI, Ruano CA, Delgadillo J, *et al*. Prescripción de analgésicos y reacciones adversas en pacientes hospitalizados. *Rev Colomb Cienc Quím - Farm*. 2018;47(1):86-104.

42. Blanco Barrantes J, Quesada MS, Rojas G, Loría A. A Journey through the History of Drug Quality Control, from Greece to Costa Rica. *Int J Drug Regul Aff*. 2021;9(1):33-47.

43. Sistema Costarricense de Información Jurídica [Internet]. Acredita al Laboratorio de Análisis y Asesorías Farmacéuticas (LAYAFA) de la Universidad de Costa Rica para la Realización de los Análisis Requeridos por el Ministerio de Salud en Materia de Medicamentos. [citado el 13 de marzo de 2023]. Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=29882

44. Veiga de Cabo J, Fuente Díez E de la, Zimmermann Verdejo M. Modelos de estudios en investigación aplicada: conceptos y criterios para el diseño. *Med Secur Trab* [Internet]. 2008 [citado el 14 de marzo de 2023];54(210). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2008000100011&lng=en&nrm=iso&tlng=en

45. Hernández R, Méndez S, Mendoza C, Cuevas A. *Fundamentos de Investigación*. 1ª ed. México: Mc Graw Hill; 2014. p. 74-75.

46. Manterola D, Zanvabdo M. Cómo interpretar los «Niveles de Evidencia» en los diferentes escenarios clínicos. *Rev Chil Cir*. 2009;61(6):582-595.

47. Productos médicos de calidad subestándar y falsificados [Internet]. Washington DC: OMS; 2018. [Citado 19 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products>
48. Hasnida A, Kok MO, Pisani E. Challenges in maintaining medicine quality while aiming for universal health coverage: a qualitative analysis from Indonesia. *BMJ Glob Health*. 2021;6(3).
49. Shedul G, Sanuade OA, Ugwunegi EN, Ojo TM, Vijay A, Ponzing P, *et al*. Stakeholder perspectives on the demand and supply factors driving substandard and falsified blood pressure lowering medications in Nigeria: a qualitative study. *BMJ Open*. 2022;12(12).
50. Martins MAF, Galato D. Irregularidades dos medicamentos comercializados no Brasil: uma análise das notificações e das medidas sanitárias de 2012 a 2017. *Vigilância Sanitária Em Debate*. 2018;6(4):23-33.
51. Carmo ACM do, Nogueira E, Gratieri T. Principais razões não técnicas para o indeferimento de registro de medicamentos em 2015. *Vigilância Sanitária Em Debate*. 2017;5(2):120-6.
52. Pérez A, Cantillejos E, Pérez J. Control de calidad de plantas medicinales y su legislación sanitaria en México [Internet]. Tequío UABJO. 2019 [citado el 15 de marzo de 2023]. Disponible en: <http://www.uabjo.mx/tequio-vol-2-no-6>
53. Alertas por Productos en el Mercado [Internet]. Costa Rica: Ministerio de Salud. [Citado el 25 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/alertas-sanitarias/alertas-por-productos-en-el-mercado>
54. Formas Farmacéuticas [Internet]. The United States Pharmacopeial Convention; 2023. Disponible en: <https://login.usp.org/cas/login?service=https%3A%2F%2Fonline.uspnf.com%2Fcas%2Flogin>

55. Medicamentos Inyectables y en Implantes (parenterales) - Pruebas de Calidad del Producto [Internet]. The United States Pharmacopeial Convention; 2023. Disponible en: <https://login.usp.org/cas/login?service=https%3A%2F%2Fonline.uspnf.com%2Fcas%2Flogin>
56. Gonadotrofina coriónica. Vademecum. España. 2015. [Internet]. [Citado el 08 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-gonadotrofina+corionica-g03ga01>
57. Nutrition C for FS and A. Evite los productos peligrosos de HCG para bajar de peso. FDA [Internet]. US: FDA. 2020 [citado el 15 de febrero de 2023]; Disponible en: <https://www.fda.gov/consumers/articulos-para-el-consumidor-en-espanol/evite-los-productos-peligrosos-de-hcg-para-bajar-de-peso>
58. Goodbar NH, Foushee JA, Eagerton DH, Haynes KB, Johnson AA. Effect of the Human Chorionic Gonadotropin Diet on Patient Outcomes. *Ann Pharmacother*. 2013;47(5):23.
59. Sahebkar A, Chew GT, Watts GF. New peroxisome proliferator-activated receptor agonists: potential treatments for atherogenic dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(4):493-503.
60. Kintz P, Gheddar L, Paradis C, Chinellato M, Ameline A, Raul JS, *et al*. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Delta Agonist (PPAR- δ) and Selective Androgen Receptor Modulator (SARM) Abuse: Clinical, Analytical and Biological Data in a Case Involving a Poisonous Combination of GW1516 (Cardarine) and MK2866 (Ostarine). *Toxics*. 2021;9(10):251.
61. Thevis M, Geyer H, Thomas A, Schänzer W. Trafficking of drug candidates relevant for sports drug testing: Detection of non-approved therapeutics categorized as anabolic and gene doping agents in products distributed via the Internet. *Drug Test Anal*. 2011;3(5):331-336.
62. Gutiérrez JA. Determinación de los factores de riesgo de la intoxicación por analgésico en la población adulta joven. [Tesis para optar por título de Licenciatura en Farmacia]. [San José, Costa Rica.]: Universidad Internacional de las Américas; 2017.

63. Montanéz MC. Análisis experimental del efecto placebo. *Estud Psicol* [Internet]. 2014 [citado el 18 de febrero de 2023]. 15(52):23-35. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1174/02109399460578962>
64. Batlouni M. Antiinflamatorios no esteroides: efectos cardiovasculares, cerebrovasculares y renales. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94:556-63.
65. Loza E. AINEs en la práctica clínica: lo que hay que saber. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2011;(35):88-95.
66. Relationship Between Diclofenac Dose and Risk of Gastrointestinal and Cardiovascular Events: Meta-Regression Based on Two Systematic Literature Reviews - ClinicalKey [Internet]. 2014. [Citado el 02 de marzo de 2023]. 36(6):906-917. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0149291814002100>
67. Ficha Técnica Diclofenaco Normon 50 Mg Comprimidos Gastrorresistentes Efg. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. España. 2023 [Internet]. [Citado el 02 de marzo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/62439/FT_62439.html
68. Stashenko EE, González AF, Martínez JR, Durán C, Oliveros C, Gualteros LK, *et al*. Hallazgo de diclofenaco en un producto fitoterapéutico a base de caléndula comercializado en Colombia. *Rev Univ Ind Santander Salud*. 2020;52(3):261-84.
69. Neurobión® DC 25 000 [Internet]. Centro para el control estatal de medicamentos , equipos y dispositivos médicos; 2017. Disponible en: https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/rcp/m13214a11_neurobion_dc25_000.pdf
70. Torres A, Rubio G. Efecto analgésico de las vitaminas del complejo B, a 50 años de la primera combinación fija de tiamina, piridoxina y cianocobalamina. *Med Interna México*. 2012;28(5):473-82.
71. Kennedy DO. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy—A Review. *Nutrients*. 2016;8(2):68.

72. Ficha Técnica Metilprednisolona Normon 40 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71866/FT_71866.pdf
73. Sanmartí R, Tornero J, Narváez J, Muñoz A, Garmendia E, Ortiz AM, *et al.* Eficacia y seguridad de los glucocorticoides en la artritis reumatoide: revisión sistemática de la literatura. *Reumatol Clínica.* 2020;16(3):222-228.
74. Chimá S, Chacón M. Evaluación Del Índice De Toxicidad Por Glucocorticoides En Pacientes Con Artritis Reumatoide Y Lupus. [Tesis de Medicina Interna]. [Internet]. [Barranquilla]: Universidad Libre Seccional Barranquilla; 2021. Disponible en: <https://repository.unilibre.edu.co/bitstream/handle/10901/21258/TRABAJO%20DE%20GRADO%20AR-LES%20CHIMA-CHACON.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
75. Ficha Técnica Efortil 10 Mg/MI Solución Inyectable Y Para Perfusión. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. España. 2020 [Internet]. [Citado el 09 de marzo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/22007/FT_22007.html
76. Ramos J. Etilerfrina En Hipotensión Inducida Por Anestesia Raquídea En Cesárea Hospital Maria Auxiliadora, 2015. [Tesis Maestría en Anestesiología] [Internet]. [Perú]: Universidad San Martín de Porres; 2015. Disponible en: https://repositorio.usmp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12727/2112/ramos_jr.pdf?sequence=3&isAllowed=y
77. Horna M, Yanac P, Rodríguez A, Correa M. Síndrome De Balonamiento Apical Transitorio (Cardiomiopatía Tako-Tsubo) Inducida Por Ecocardiograma De Stress Con Dobutamina. *Rev. Perú. de Cardio.* [Internet]. 2012;XXXVII(3). Disponible en: <http://repebis.upch.edu.pe/articulos/rpc/v38n3/a7.pdf>
78. Ficha Técnica Propranolol Kern Pharma 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2018. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83608/83608_ft.pdf

79. Albornoz López del Castillo CM, Oliva Céspedes CM, Bueno Rivero R, Arranz Pozo JC. Propranolol en el tratamiento de los hemangiomas infantiles complicados. Rev Arch Méd Camagüey. 2014;18(1):146-60.
80. Palmero J, Rodríguez MF, Martínez R. Crisis hipertensiva: un abordaje integral desde la atención primaria. Arch. en med. fam. 2020;22(1):27-38.
81. Fosfato de potasio, incl. asociaciones con otras sales. Vademecum. España. 2015. [Internet]. [Citado el 09 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-fosfato+de+potasio,+incl.+asociaciones+con+otras+sales-b05xa06-cr>
82. Chaverri J, Díaz J, Cordero E. Generalidades sobre fluidoterapia y desórdenes electrolíticos, enfoque en la farmacia hospitalaria: Primera Parte. Pharma. Care La Farma. 2012;1(2):28-39.
83. Chaverri J, Díaz J, Cordero G, González A. Generalidades sobre fluidoterapia y desórdenes electrolíticos, enfoque en la farmacia hospitalaria: Segunda Parte. Pharma. Care La Farma. 2013;1(1):12-29.
84. Ácido Aminocaproico. Vademecum. Argentina. 2014. [Internet]. [Citado el 11 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a123.htm>
85. Nuñez M. Eficacia Del Ácido Tranexámico Y Del Ácido Amino Caproico En La Reducción Del Sangrado Perioperatorio, Tasa De Transfusión Y Descenso De La Hemoglobina En El Reemplazo Total De Cadera Y Reemplazo Total De Rodilla [Trabajo final de graduación de la Especialidad en Ortopedia y Traumatología para optar por el grado y título de Especialista en Ortopedia y Traumatología]. [Costa Rica]: Universidad de Costa Rica; 2020.
86. Etinilestradiol. Vademecum. Argentina. 2007.[Internet]. [Citado el 11 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/e036.htm>
87. Páez Hernández EL, Garzón Correa A. Reacciones adversas e intoxicaciones por anticonceptivos orales reportados en Bogotá D.C. 2008 - 2012. [Tesis de profesional Química

Farmacéutica] Colombia: Universidad de Ciencias aplicadas y Ambientales; 2014.[citado el 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/handle/11158/250>

88. Ceftriaxona. Vademecum. España. 2019 [Internet]. [Citado el 11 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-ceftriaxona-j01dd04-cr>

89. Queirós C, Borges da Costa J, Lito L, Filipe P, Melo Cristino J. Estudio retrospectivo acerca de la evolución y el desarrollo de resistencias antimicrobianas en casos diagnosticados de gonorrea en un hospital de nivel terciario en Portugal durante 10 años. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2020;111(9):761-7.

90. Enríquez Fernández S. Medicamentos falsificados en la actualidad: legislación. [Tesis Fin De Grado] [Internet]. España: Universidad complutense. 2017. [citado el 27 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/55913/>

91. González Rueda MR. Relación entre los medicamentos falsificados o de baja calidad y la seguridad del paciente. [Tesis de Especialización de Auditoria En Salud] [Internet]. Colombia: Universidad CES. 2016 [citado el 27 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://repository.ces.edu.co/handle/10946/5881>

92. Elio Manuel RG, Mayuris MR, Yanet PS. Vigilancia y monitoreo de productos médicos de calidad subestándar y falsificados. En: I Jornada Científica de Farmacología y Salud Farmaco Salud Artemisa 2021 [Internet]. Bayamo-Gramma: Hospital provincial Pediátrico Docente "General Milanés"; 2021 [citado 27 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://farmasalud2021.sld.cu/index.php/farmasalud/2021/paper/view/131>

93. Winn H, Richard MD. The Use and Misuse of Antibiotics in Neurosurgery - ClinicalKey. Youmans and Winn Neurological Surgeru. 8a. [Internet]. [Citado el 1º de marzo de 2023]. 55: 422-429. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780323661928000550?scrollTo=%23h10000480>

94. Ficha técnica Minoxidil ISDIN 50 mg/ml solución cutánea [Internet]. Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2017. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/68556/68556_ft.pdf

95. Ruiz-Arriaga LF, Robles AM, Sánchez DCV, Arenas R, Guevara-Sanginés E. Minoxidil en el tratamiento de las alopecias: revisión bibliográfica y guía práctica para su uso. *Dermatol Cosmética Méd Quirúrgica*. 2022;20(3):350-357.
96. Fentermina en Vademecum IQB. Argentina. 2014. [Internet]. [Citado el 11 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/f075.htm>
97. Marcos D de la F. Estudio de anfetamina y derivados en los decomisos ilícitos incautados en la comunidad autónoma de Castilla y León [Tesis de Doctor] [Internet]. España: Universidad Complutense de Madrid; 2021 [citado el 20 de febrero de 2023]. p. 1. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=305725>
98. Salazar M, Peralta R, Pastor J. Psicofarmacología. Bases y Aplicación Clínica. Agonistas adrenérgicos I. *Norte de salud mental*. XI(45):77-83.
99. Javier M, Richly P, Pronotti V, perez M, Aquieri A, Avaca H, *et al*. Uso de benzodiazepinas en el manejo de la Hipertensión Arterial.: *Rev Argent Card*. [Internet]. 2022. [Citado el 02 de marzo de 2023]. 90(5): 375-379. Disponible en: <https://web.s.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=4&sid=5860d01e-9865-479e-b55d-1e48a99ea4ab%40redis>
100. Torre Espí M. Intoxicaciones más frecuentes. *Pediatric Integral*. 2014;XVIII(5):280-290.
101. Timcheh A, Ahmadimanesh M, Ghorbani H, Seyedzade E, Hejazi A, Zarif D, *et al*. Herbal medicines in Iran advertised as opioid withdrawal drugs - analysis by gas chromatography-mass spectrometry. *European Journal of Integrative Medicine*. 2018; 25:55-59.
102. Vallejos Narváez Á, Ruano-Rodríguez C, Latorre Morasso S, Calvache J. Perfil de uso y rango de dosis de analgésicos en un hospital de cuarto nivel en Bogotá. *Rev Médica Risaralda*. [Internet]. 2015. [citado el 02 de marzo de 2023]; 21(2):1-10. Disponible en: <https://accedacris.ulpgc.es/handle/10553/70214>
103. Ficha Técnica Zaldiar 37,5 mg/325 mg comprimidos recubiertos con película [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. España. 2022. [Citado el

02 de marzo de 2023]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/65149/FT_65149.html

104. Ficha técnica Reandron 1000 mg/4 ml solución inyectable [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2022. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/66470/66470_ft.pdf

105. Avella RE, Medellín JP. Los Esteroides Anabolizantes Androgénicos, Riesgos Y Consecuencias. Rev UDCA Actual Amp Divulg Científica. 2012;15:47-55.

106. Ficha técnica Cytotec 200 microgramos comprimidos [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2018. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58403/58403_ft.pdf

107. Ferro Holguín LN, Galindo Ramos PA. Reacciones adversas con Misoprostol reportadas al Programa Mundial de Farmacovigilancia de la OMS 1985-2019. [Tesis de Pregrado]. Colombia: Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales; 2020. [citado el 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/handle/11158/2873>

108. Saavedra Aguilar E, Villalobos Juárez SE. Factores asociados al consumo frecuente de inhibidores selectivos de la 5- fosfodiesterasa y reacciones adversas en una botica del distrito de Lince - 2021. [Internet]. [Tesis de Químico Farmacéutico]. Perú: Universidad Privada Norbert Wiener; 2022 [citado el 20 de febrero de 2023]. Disponible en:
<https://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/20.500.13053/6743>

109. Ficha técnica sildenafil cinfa 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. España. 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/80061/80061_ft.pdf

110. Cardenas Espejo HL. Nivel de conocimiento de los medicamentos para la disfunción eréctil en alumnos de la Uladech, filial Trujillo de Septiembre – Diciembre 2019. [Tesis de Bachiller Farmacia y Bioquímica]. Perú: Universidad Católica Los Ángeles Chimbote; 2022 [citado el 20 de febrero de 2023]. Disponible en:
<https://repositorio.uladech.edu.pe/handle/20.500.13032/26548>

111. Medina Vargas ES. Variables que desde el punto de vista sistémico influyen en la existencia o persistencia de medicamentos falsificados en una sociedad. [Tesis de Doctor]. España: Universidad De Barcelona; 2017 [citado el 1º de marzo de 2023]. Disponible en: <http://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/118623>

112. Ziavroua K, Noguerab E, Boumbaa V. Tendencias en medicamentos y productos farmacéuticos falsificados antes y durante la pandemia de COVID-19. *Forensic Sci. Int.* [Internet]. 2022. [citado el 23 de marzo de 2023]; 338(2):111382. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073822002122>

CAPÍTULO VII- ANEXOS

Anexo 1. Clasificación de los artículos consultados según nivel de evidencia.

Autor/ Revista/ Año	Ref.	Título del artículo	Tipo de Estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
María F Sánchez Romero/R evista UCR/202 1	3	Medicamentos falsificados y subestándar: un problema para la salud pública de Costa Rica y del mundo.	Revisión bibliografía	5	N/A	No se indica	Los PMFS representan una problemática de múltiples aristas. Su impacto en la salud y la sociedad ha sido ampliamente descrito en la literatura internacional.
Petro Garumga mye/Elsev ier/2023	15	Counterfeit and substandard drugs in Tanzania: A review.	Revisión bibliografía	5	N/A	No se indica	Los productos farmacéuticos falsificados son realmente un problema mundial. Esta delincuencia organizada tiene un impacto disuasorio en la comunidad y la industria farmacéutica en todo el mundo.
Kenric B Warer et al/Elsevier /023	35	Fake drugs, real concerns: Counterfeit HIV medications and community trust	Revisión bibliografía	5	N/A	No se indica	Los consumidores esperan recibir medicamentos legítimos cuando surten sus recetas en farmacias acreditadas.
C Marcela Palavecín	40	Toxicidad antibacterianos: farmacocinética-	Estudios de enfoque mixto	4	N/A	No se indica	El desarrollo continuo de sistemas de detección de estos eventos adversos

o/Elsevier /2014		farmacodinamia: prevención y manejo.					permitirá implementar nuevas herramientas de mejora de calidad y estrategias de prevención.
Álvaro Vallejos Narváez/S cielo/2017	41	Prescripción de analgésicos y reacciones adversas en pacientes hospitalizados.	Estudio transversal	4	Datos suministrados por el departamento de estadística del hospital, que reportó que 9.796 pacientes fueron hospitalizados en el segundo semestre de 2014.	Estudio observacional descriptivo de corte transversal,	Teniendo en cuenta los hallazgos encontrados con el presente estudio, se recomienda verificar las comorbilidades del paciente a la hora de elegir una pauta analgésica adecuada, con el fin de lograr un beneficio dual.
Amalia Hasnida, Maarten Olivier Kok y Elizabeth Pisan/Salud Global/2021	48	Challenges in maintaining medicine quality while aiming for universal health coverage: a qualitative analysis from Indonesia.	Revisión sistemática de estudios observacionales	3	Revisamos publicaciones académicas, regulaciones gubernamentales, documentos de agencias técnicas y reportes de noticias para desarrollar un	Estudios observacionales.	La ampliación de UHC ha reducido los ingresos de los médicos y los fabricantes de productos farmacéuticos.

					<p>cuestionario semiestructurado. Entrevistamos a proveedores de atención médica, legisladores, reguladores de medicamentos, fabricantes de productos farmacéuticos, pacientes y académicos (n=31).</p>		
<p>Grace Shedul/ BMJ Open /2022</p>	49	<p>Stakeholder perspectives on the demand and supply factors driving substandard and falsified blood pressure lowering medications in Nigeria: a qualitative study.</p>	<p>Estudios de enfoque mixto</p>	4	N/A	<p>This was a cross-sectional qualitative study. Between August 2020 and September 2020, we conducted 11 in-depth interviews and 7 focus group discussions with administrators</p>	<p>Our findings suggest that demand for and supply of SF BP lowering medications in Nigeria are driven by multi-level, interrelated factors. Multi-pronged strategies need to target stakeholders and systems involved in drug production, distribution, prescription, consumption, regulation and pricing</p>

						of health facilities, major manufacturers and distributors of BP lowering medications, pharmacists, drug regulators, patients and primary care physicians purposively sampled from the Federal Capital Territory, Nigeria. Data were analyzed using directed content analysis.	
Martins MAF, Galato D. /Vigil.	50	Irregularidades de medicamentos comercializados en Brasil: un	Estudios de enfoque mixto	4	Se analizaron 807 medidas sanitarias, comprendiendo	Estudio descriptivo, cuantitativo. Análisis de	Hubo un aumento progresivo de notificaciones para todos los productos, de 37.419 en 2012 a 54.545 en 2017, y los

<p>Sanit. Debate/20 18</p>		<p>análisis de notificaciones y medidas sanitarias de 2012 a 2017.</p>			<p>1.149 medicamentos y 254 empresas.</p>	<p>notificaciones y medidas sanitarias de medicamentos en el período 2012 a 2017. Con datos de dominio público del Sistema Nacional de Notificación de Productos (Notivisa), Resoluciones Específicas del Boletín Oficial y los Informes de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. (Anvisa).</p>	<p>medicamentos representaron el 38,5% del total de notificaciones. De este universo, el 55,9% eran medicamentos que presentaban desviaciones de calidad, evidenciadas principalmente por análisis de laboratorio (48,9%) o por verificación in situ durante la inspección sanitaria (13,3%) y solo en el 30,6% de las medidas hubo retiro voluntario por parte de la compañía. Las clases terapéuticas más frecuentes fueron los medicamentos antibacterianos, analgésicos y antivirales con el 13,2% de los medicamentos irregulares, y los productos herbolarios encabezaron la lista de empresas no registradas o en situación irregular. Los datos apuntaron a la necesidad de un rediseño del modelo de vigilancia post-mercado y de la implementación de un</p>
------------------------------------	--	------------------------------------------------------------------------	--	--	-------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

							sistema de trazabilidad, para que haya una mayor responsabilidad sobre los productos farmacéuticos comercializados, y una inhibición del comercio falsificado.
Carmo ACM do, Nogueira E, Gratieri T./Vigil. Sanit. Debate /2017	51	Principales motivos no técnicos de denegación de registro de medicamentos en 2015.	Revisión Sistemática	4	Este estudio evaluó las principales causas administrativas de denegación de registro de productos farmacéuticos nuevos, genéricos y similares (genéricos de marca) en Brasil.	Se realizó un relevamiento de las normas vigentes para el detalle del proceso de presentación de registros y un análisis retrospectivo de las negativas publicadas en el Diario Oficial de la Unión a través de la base de datos de la Agencia Nacional de Vigilancia	Los principales motivos de denegación de registro no técnico de medicamentos genéricos y similares fueron incumplimiento de plazo (61,7%), revisión preliminar (19. 8%) y documentación insuficiente para permitir una revisión completa sustancial (18,5%). La divulgación de las razones administrativas detrás de las solicitudes fallidas es un paso adelante en la transparencia regulatoria y en la orientación interna y externa sobre los mecanismos regulatorios.

						Sanitaria, Datavisa, para el año 2015.	
Kintz P, Gheddar L, Paradis C, Chinellato M, Ameline A, Raul JS, et al./Pub Med/2021	60	Abuso del agonista del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- δ) y del modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM): datos clínicos, analíticos y biológicos en un caso relacionado con una combinación venenosa de GW1516 (Cardarine) y MK2866 (Ostarine).	Reporte de caso	3	Un hombre de 43 años, entrenador deportivo.	Parámetros bioquímicos y usando una cromatografía líquida específica acoplada al método de espectrometría de masas en tándem.	La cardarina y la ostarina dieron positivo en sangre a 403 y 1 ng/mL, respectivamente. Ambas drogas fueron identificadas en cabello (2 cm de longitud, de color marrón), a 146 y 1105 pg/mg para la cardarine y ostarine, respectivamente. Esto demuestra claramente el abuso repetitivo durante los últimos 2 meses. La astenia persistió durante 2 semanas y 6 semanas después del ingreso, el sujeto se recuperó por completo.

Loza E./ Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología, Madrid, España/20 11	65	AINEs en la práctica clínica: lo que hay que saber	Revisión bibliográfica	5	N/A	No se indica	Los AINE son fármacos recomendables para el trata- miento del dolor y la inflamación en diferentes enfermedades, ya que se ha visto que pueden ser muy eficaces.
Stashenko EE, González AF, Martínez JR, Durán C, Oliveros C, Gualteros LK, et al. /Rev Univ Ind Santander Salud/202 0	68	Hallazgo de diclofenaco en un producto fitoterapéutico a base de caléndula comercializado en Colombia.	Reporte Casos	3	Se analizaron tabletas de ocho cajas del PFC de cuatro lotes diferentes de producción (2017 y 2018)	Se llevó a cabo el análisis de espacio de cabeza (HS) de tabletas por microextracción en fase sólida (SPME), con una fibra PDMS/DVB (65 µm), expuesta al HS de la muestra durante 30 min a 50 °C. Las fracciones	En los cromatogramas, obtenidos por GC/MS de los extractos de tabletas obtenidos con diclorometano, se detectaron diclofenaco, sus impurezas A, B y C, los ésteres de diclofenaco y algunas otras impurezas. Diclofenaco en cantidad <i>ca.</i> 40 mg (7-8%). En cada tableta analizada se determinaron alrededor de 40 mg del compuesto sintético diclofenaco (sustancia no declarada en la etiqueta del producto).

						volátiles se analizaron por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC/MS).	
David O Kenned/M DPI/2016	71	B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy—A Review	Revisión sistemática estudios de cohorte	2	N/A	No se indica	Naturalmente, las vitaminas B, como grupo e individualmente, también funcionan en conjunto con otras vitaminas, minerales y micronutrientes.
Sanmartí R, Tornero J, Narváez J, Muñoz A, Garmendía E, Ortiz AM, et al/ Reumatología Clínica/2020	73	Eficacia y seguridad de los glucocorticoides en la artritis reumatoide: revisión sistemática de la literatura.	Revisión sistemática de Casos y controles.	3	Se incluyen 47 artículos.	Se realizó una revisión sistemática de la literatura con una estrategia de búsqueda bibliográfica sensible en Medline, Embase y Cochrane Library. Se seleccionaron	Los GC, en combinación con los fármacos antirreumáticos modificados de la enfermedad, ayudan a controlar la actividad de la enfermedad ya inhibir la progresión radiográfica, especialmente en el corto-medio plazo y en las AR de inicio. Los acontecimientos adversos de los GC son muy frecuentes, dependientes de la dosis, de gravedad variable, muchos de ellos leves. Se

						ensayos clínicos aleatorizados que analizasen la eficacia y/o la seguridad de los GC en pacientes con AR. La calidad se evaluó con la escala de Jadad.	generaron 7 recomendaciones sobre el uso y la gestión del riesgo de los GC.
Olivia Céspedes/ Scielo/2014	79	Propranolol en el tratamiento de los hemangiomas infantiles complicados.	Revisión bibliográfica	5	N/A	Se realizó una revisión de la literatura en los últimos cinco años sobre el tratamiento de los hemangiomas infantiles complicados con propranolol.	El propranolol, usado sistémicamente, tiene un efecto positivo en la reducción del color y tamaño de los hemangiomas infantiles y puede jugar un papel muy importante en el tratamiento seguro de este tipo de lesiones.
Timcheh A, Ahmadim	101	Herbal medicines in Iran advertised as opioid	Reporte de series de casos.	4	Se recogieron cincuenta muestras de	Las muestras se transfirieron al laboratorio	De las muestras, el 74% contenía drogas ilegales o químicas. En la mayoría de

anesh M, Ghorbani H, Seyedzade E, Hejazi A, Zarif D, et al. / Eur J Integr Med /2019		withdrawal drugs - analysis by gas chromatography- mass spectrometry.			hierbas medicinales de tiendas de hierbas ubicadas en diferentes partes de Irán. Las muestras se codificaron según su nombre comercial e incluyeron: tabletas Dragon, cápsula s Deta, cápsulas compuestas y Vincamin DF.	de toxicología de la Organización de Jurisprudencia Médica de Mashhad y se analizaron las muestras en cuanto a sus propiedades físicas y químicas.	las muestras falsificadas, encontramos una dosis alta de tramadol, metadona y difenoxilato. Casi todas las hierbas medicinales hechas a mano y distribuidas ilegalmente para el tratamiento de la abstinencia de drogas contenían al menos un opioide o una droga ilegal , lo que indica que había evidencia de adulteración y destaca los peligros para los usuarios.
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-----------------------------------------------------------------------------------	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fuente: Elaboración propia, 2023.