

TRABAJO FIN DE GRADO

**CONTROL DE MEDICAMENTOS
FALSIFICADOS Y SUBESTÁNDAR EN
PAÍSES DE BAJA RENTA: SITUACIÓN
ACTUAL Y PERSPECTIVAS DE FUTURO**

GRADO EN FARMACIA

CURSO ACADÉMICO 2019/2020

Yanira Robayna Hernández

Tutora: María Isabel Soriano Torres

Índice

Acrónimos.....	3
Abstract	4
1. Introducción.....	5
2. Objetivos.....	7
3. Metodología.....	8
4. Resultados.....	9
4.1 Factores ligados a la fabricación y tráfico ilegal de medicamentos... 9	
4.2 Técnicas analíticas aplicadas para el control e identificación de medicamentos falsificados y de calidad subestándar.....	11
5. Discusión.....	18
6. Conclusiones.....	20
7. Bibliografía.....	21

Acrónimos

AE	Arteéter
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
AM	Arteméter
ART	Artemisinina
AS	Artesunato de sodio
BMJ	British Medical Journal
DART	Análisis directo en tiempo real
DESI	Desorción por ionización de electrospray
DHA	Dihidroartemisinina
ELS	Dispersión de luz evaporativa
FTIR	Espectroscopía de infrarrojo con transformada de Fourier
GC	Cromatografía de gases
GSMS	Sistema Mundial OMS de Vigilancia y Monitoreo de productos médicos de calidad subestándar y falsificados
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
IR	Espectroscopía de infrarrojo
LTC	Cromatografía de capa fina
MS	Espectroscopía de masas
NCBI	Centro Nacional para la Información Biotecnológica
NIR	Espectroscopía de infrarrojo cercano
OMS	Organización Mundial de la Salud
PDA	Matriz de fotodiodos
SARS-CoV-2	Nuevo coronavirus causante del Síndrome Respiratorio Agudo y Severo
SciELO	Biblioteca Científica Electrónica en línea
SF	Productos médicos de calidad subestándar y falsificados
UV-Vis	Ultravioleta-visible

Abstract

In middle and low-income countries, the percentage of substandard and counterfeit medicine are quite high. In some countries of Africa or Asia, the number of notifications of counterfeit antimalarials and antibiotics is high, but it doesn't correspond to reality because the culture, corruption, social and economic repercussions make it difficult for such notifications to be completed.

Therefore, and since 2013, in the control of this type of medicine, different institutions of the Member States act together, whose main actions are based on strengthening measures such as intervention at borders, laws to punish criminals or ensure good training of personal, to prevent, detect and respond quickly and mitigate the socio-economic and public health effects that are generated.

As a result of the intervention of the different organizations mentioned above, most of the substandard or counterfeit quality medical products can be detected with field devices that don't require high economic costs or highly qualified personal (GPHF-MinilabTM or Truscan^{RM}) and various analytical techniques such as thin layer chromatography or Raman spectroscopy.

Keywords: substandard and counterfeit medicines, analytical techniques for counterfeit drugs identification, low-income countries, strategies for the control of substandard and counterfeit medicines.

1. Introducción

Los medicamentos falsificados y de calidad subestándar suponen un problema que se extiende a nivel global con una gran repercusión directa en la salud de la población y en el ámbito económico (1),(2).

En el artículo 2. o), del *Real Decreto-Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*, se define el término medicamentos falsificados como (3):

“Cualquier medicamento cuya presentación sea falsa con respecto a:

- 1.º 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;
- 2.º su **origen**, incluidos el fabricante, el país de fabricación, el país de origen y el titular de la autorización de comercialización;
- o, 3.º su **historial**, incluidos los registros y documentos relativos a los canales de distribución empleados.”

Sin embargo, por diferencias y ciertas ambigüedades en los términos y expresiones que definían dichos productos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptó en 2017 las siguientes definiciones generales (1),(4):

- “**Productos médicos de calidad subestándar** denominados también productos «fuera de especificación», son productos médicos autorizados que no cumplen ya sea las normas de calidad o sus especificaciones, o ambas.”
- “**Productos médicos no registrados/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 por la reglamentación o legislación nacional o regional.”
- “**Productos médicos falsificados** son productos médicos que tergiversan deliberada o fraudulentamente su identidad, composición u origen.”

La importancia de este problema viene dada por la dificultad que se genera al identificar y notificar casos de medicamentos falsificados y de calidad subestándar. Por esta razón, es imposible hacer una estimación exacta y fiable de la prevalencia actual de medicamentos falsificados y de calidad subestándar, aunque la OMS aproxima dicha cifra

al 10% del total de medicamentos. No obstante, se reconoce que los países con ingresos bajos y con un sistema de salud débil o inexistente son los más afectados (2),(4).

La precariedad del sistema de salud, los escasos recursos que impiden acceder a medicamentos de calidad, una gobernanza ineficaz, la desconfianza generada hacia el personal sanitario, los constantes conflictos y la agitación social son factores que promueven un mayor tráfico de este tipo de medicamentos en países de baja renta (4),(5).

La fabricación de medicamentos y productos ilegales abarca, no solo aquellos con un coste elevado sino también, medicamentos más económicos no haciendo distinción entre innovadores y genéricos. Si bien es cierto, tal y como se observa en la Tabla 1, que el porcentaje de notificaciones de antipalúdicos y antibióticos falsificados o de calidad subestándar, es superior al de vacunas, analgésicos y productos de estilo de vida, como anabolizantes hormonales y tratamientos adelgazantes o para la impotencia, entre otros.

Tabla 1. Ejemplos de productos de calidad subestándar y falsificados notificados al GSMS* (2013-2017)

TIPO DE PRODUCTO	PORCENTAJE DE LOS PRODUCTOS NOTIFICADOS A LA BASE DE DATOS
Anestésicos y analgésicos	8,5
Antibióticos	16,9
Antineoplásicos	6,8
Anticonceptivos y tratamientos de fertilidad	2,0
Antidiabéticos	0,8
Medicamentos para el corazón	5,1
Medicamentos para VIH/hepatitis	2,9
Productos de estilo de vida	8,5
Antipalúdicos	19,6
Medicamentos para la salud mental	3,1
Vacunas	2,0
* GSMS: Sistema Mundial OMS de Vigilancia y Monitoreo de productos médicos de calidad subestándar y falsificados	
Fuente: OMS. Sistema mundial de vigilancia y monitoreo de productos médicos de calidad subestándar y falsificados [1]	

Sin embargo, esta cifra es relativamente superior puesto que existe mayor demanda de los nombrados en primer lugar. Esto ocasiona desabastecimiento cuya consecuencia es recurrir, principalmente, a la compra a través de páginas webs no certificadas (1),(5).

Uno de los principales problemas generados por el aumento de la circulación de los medicamentos que no contienen o no liberan suficiente principio activo es el riesgo de generar farmacoresistencia, lo que representa una seria amenaza para la efectividad del tratamiento global (1),(4).

Los autores de esta práctica poco ética aprovechan la falta de regulación y de control adecuado desde la fabricación del medicamento o principio activo hasta el suministro, para conseguir beneficios económicos importantes. Además, viene ligado a la escasa pena monetaria que supone cometer dicho delito, con relación a la que supone el tráfico de ciertas drogas (1),(6).

Dada la facilidad con la que los productos atraviesan las fronteras y llegan a la población, representando una amenaza significativa para la salud pública y la economía, es necesario una interconectividad internacional entre los distintos Estados Miembros y la OMS para prevenir, actuar y dar una respuesta consensuada, rápida y lo más eficiente posible (1),(6).

2. Objetivos

El objetivo general de este trabajo supone:

- Revisar e interpretar la información rigurosa y actualizada disponible sobre el control de medicamentos falsificados y de calidad subestándar en países de baja renta, enfocada a la situación actual y a las perspectivas de futuro.

Los objetivos específicos, incluyen:

- Profundizar en los factores ligados a la fabricación y tráfico ilegal de medicamentos.
- Analizar las estrategias y técnicas aplicadas para el control e identificación de medicamentos falsificados y de calidad subestándar.

3. Metodología

Para esta revisión se realizó una búsqueda bibliográfica en el PUNTOQ, herramienta de búsqueda de información de la Universidad de La Laguna, y NCBI seleccionando las bases de datos: PubMed, BMJ Global Health, BMJ Open y SciELO, y páginas web específicas con los descriptores en ciencias de la salud: “*medicamentos falsificados y de calidad subestándar*”, “*técnicas analíticas para la identificación de medicamentos falsificados*”, “*países de bajos y medianos ingresos*”, “*medicamentos esenciales y su impacto económico*”. Las estrategias de búsqueda se recogen en las Tablas 2 y 3.

Inicialmente se seleccionaron los artículos publicados entre 2016 y 2020, pero debido a la escasez de estudios, se amplió la búsqueda a 10 años. Por lo tanto, los criterios de inclusión de los artículos son: publicaciones entre 2010 y 2020, en castellano e inglés, y en texto completo. Se excluyeron artículos con antigüedad superior al 2010, publicaciones de solo resúmenes, así como, publicaciones en idiomas diferentes al español o el inglés.

La extracción de datos se ha llevado a cabo mediante una lectura detenida de cada uno de los artículos encontrados, seleccionando toda aquella información y datos relevantes que abarca conceptos esenciales como: “*medicamentos falsificados*”, “*productos de calidad subestándar*”, “*países de ingresos bajos*”, “*estrategias frente al control de productos falsificados y calidad subestándar*”.

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en bases de datos PubMed, BMJ y SciELO

FECHA DE BÚSQUEDA	BASE DE DATOS	DESCRIPTORES EN CIENCIAS DE LA SALUD	ARTÍCULOS ENCONTRADOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
28/02/2020	PubMed Central	Español: medicamentos falsificados y de calidad subestándar, técnicas analíticas para la identificación de medicamentos falsificados Inglés: falsified medicines, substandard medicines, analytical techniques for counterfeit drugs identification	1.860	6
09/03/2020	SciELO	Español: medicamentos falsificados	16	1
27/04/2020	BMJ Global Health	Inglés: counterfeit drugs, analytical techniques	5	1
27/04/2020	BMJ Open	Inglés: substandard and counterfeit medicine	18	1

Fuente: Elaboración propia

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica específica en páginas web

FECHA DE BÚSQUEDA	BASE DE DATOS	DESCRIPTORES EN CIENCIAS DE LA SALUD	PUBLICACIONES ENCONTRADAS	PUBLICACIONES SELECCIONADAS
17/03/2020	OMS	Español: medicamentos falsificados, medicamentos calidad subestándar, países de baja renta Inglés: falsified medicines, substandard medicines, low-income countries	77	4
17/03/2020	GOBIERNO DE ESPAÑA	Español: Real Decreto legislativo 1/2015, de 24 de julio	1	1
17/03/2020	AEMPS	Español: estrategias frente a medicamentos falsificados	1	1
13/04/2020	El País	Español: medicamentos falsificados, coronavirus	1	1
27/04/2020	GPHF	Inglés: Minilab manual	1	1

Fuente: Elaboración propia

4. Resultados

4.1 Factores ligados a la fabricación y tráfico ilegal de medicamentos.

Según el documento publicado por Pisani y col. en 2018, la relación entre demanda y oferta de medicamentos, como antipalúdicos y antibióticos, se fundamenta en tres pilares interconectados dispuestos en la figura 1, que permiten un comercio fácil, rápido y beneficioso de medicamentos falsificados (1).

El acceso a productos asequibles, seguros y de calidad se ve limitado por la falta de disponibilidad y escasez de medicamentos, el precio y la pobre cobertura en el sistema de salud, que tienen los países de baja renta. Esto conlleva a un vacío, que es aprovechado, para poner en el mercado productos que no provienen de una fuente confiable y no autorizada, obteniendo un beneficio económico fácil y cuantioso (en ocasiones, éste es superior al obtenido a través del tráfico de drogas) (5).

A veces, la capacidad de producción se ve superada por la demanda, cuyas razones pueden residir en la aparición de conflictos territoriales, emergencias, robos o incluso en una mala gestión que deriva en una disponibilidad y accesibilidad escasa (1),(5).

Figura 1. Factores que contribuyen a la emergencia de productos médicos de calidad subestándar y falsificados.



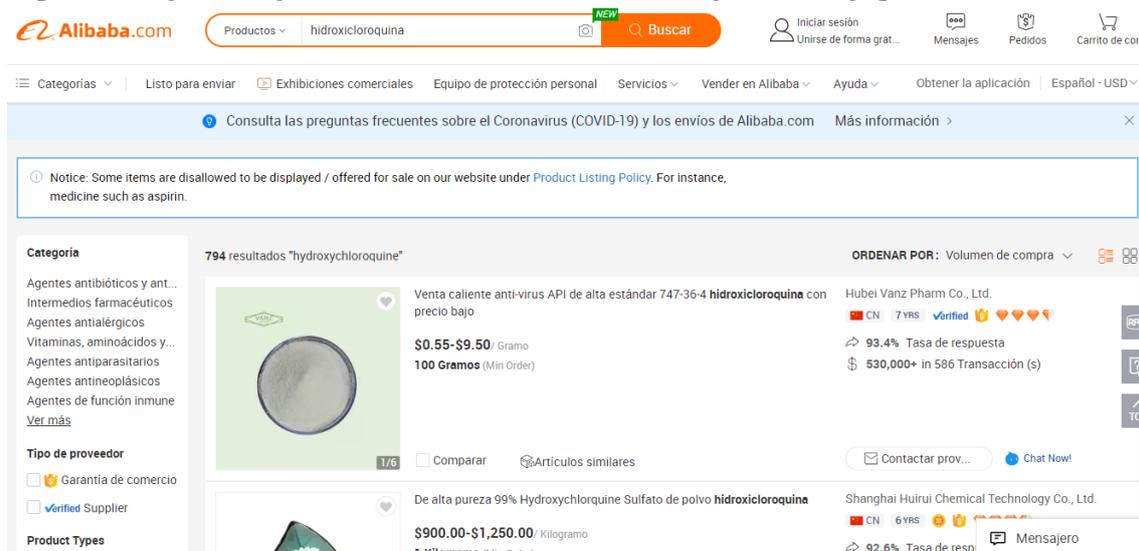
*SF: productos médicos de calidad subestándar y falsificados

Fuente: OMS. Sistema mundial de vigilancia y monitoreo de productos médicos de calidad subestándar y falsificados (1)

La demanda también se ve influenciada por la aceptabilidad, otro factor manipulado por los delincuentes que intentan dar una visión de calidad, al imitar medicamentos de marcas y empresas fidedignas.

El problema de asequibilidad aparece cuando los pacientes no pueden hacerse cargo del elevado coste del medicamento y su sistema nacional de salud no lo cubre. Esto facilita la compra, de medicamentos mucho más baratos y falsificados, a través de mercados y páginas web no autorizadas que, a su vez, significa competencia para los negocios legales, que se ven obligados a comprar a proveedores no tan fiables (1). Un artículo, publicado recientemente por el periódico El País, muestra la facilidad con la que se pueden adquirir medicamentos falsificados; a través de la página web Alibaba, se promociona la compra de hidroxiclороquina, tal y como se observa en la figura 2, un antipalúdico que está en estudio como estrategia terapéutica frente a SARS-CoV2 (7).

Figura 2. Captura de pantalla de la venta de hidroxycloroquina en la página web Alibaba.com



Fuente: Elaboración propia

En países con ingresos bajos, el alto índice de corrupción y de prácticas poco éticas, muestran debilidades en el sistema legal o en la ejecución de la legislación, dando lugar a una gobernanza no eficiente. Este sistema, que se caracteriza por la falta de regulación y control de las fronteras, no posee una jurisdicción transnacional competente que sea capaz de regular la cadena de fabricación y suministros. Además, a menudo, las cuantías impuestas a los delincuentes, involucrados en la fabricación y distribución de medicamentos falsificados y de calidad subestándar, son insuficientes, fomentando aún más estas actividades delictivas (1),(6).

Por último, no hay suficiente personal formado adecuadamente, que muchas veces no realiza las notificaciones pertinentes por miedo a repercusiones, tampoco existen almacenes con las medidas de temperatura y humedad adecuadas para garantizar la calidad, ni laboratorios con los aparatos y métodos más adecuados para la identificación de falsificaciones y productos de calidad subestándar. Esta escasa capacidad, personal y técnica, repercute y limita la detección y actuación precoz de este problema (1).

4.2 Técnicas analíticas aplicadas para el control e identificación de medicamentos falsificados y de calidad subestándar.

Los productos médicos resultado de una falsificación deliberada o de una producción, transporte y almacenamiento de calidad subestándar, normalmente son de aspecto casi

idéntico al medicamento auténtico, por lo que es muy difícil su identificación a simple vista. En primer lugar, se comprueba el estado del envase, generalmente, presentan errores gramaticales y/o de ortografía. En caso de poseer embalaje exterior, se verifica que las fechas de fabricación y caducidad corresponden con las del acondicionamiento primario. Por último, se debe asegurar que el medicamento presente un correcto aspecto no mostrando evidencias de degradación, cambios de color u olor (8).

No obstante, la mayoría de las veces no está claro si se trata de un medicamento falsificado o de calidad subestándar, lo que conlleva un análisis químico exhaustivo mediante el uso de técnicas analíticas que permiten la determinación cuantitativa de la composición del fármaco o preparado.

Martino y col. en 2010, tras una revisión crítica de las técnicas analíticas empleadas en la detección, centrada en derivados de la artemisinina (ART; antipalúdicos situados entre los más eficaces y con mayores tasas de falsificación, tal y como se muestra en la figura 3), de medicamentos falsificados o de calidad subestándar, observaron que es necesario una combinación de técnicas analíticas cuantitativas y cualitativas para conseguir un resultado fiable sobre la calidad de las formulaciones (9).

Figura 3. Países africanos que han notificado el antipalúdico arteméter lumefantrina falsificada al GSMS* (2013-2017).



* GSMS: Sistema Mundial OMS de Vigilancia y Monitoreo de productos médicos de calidad subestándar y falsificados

Fuente: OMS. Sistema mundial de vigilancia y vigilancia de productos médicos subestándar y falsificados (1)

Actualmente, se dispone de numerosos métodos analíticos avanzados de laboratorio, pero los más sensibles y específicos son los siguientes: **espectrometría de masas (MS); espectroscopías vibratorias (espectroscopía infrarroja (IR) o Raman) y espectroscopía ultravioleta-visible (UV-VIS); cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)**. Asimismo, existen técnicas más sencillas tales como: **cromatografía en capa fina (LTC) y colorimetría**. Algunas de estas técnicas consiguen llevarse a cabo a través de dispositivos económicos que pueden ser transportados de manera sencilla (9).

En la revisión sistemática publicada por Vickers y col. en 2018, se incluyeron 41 dispositivos de los que solo 6, habían sido probados en el terreno: **GPHF-Minilab, TruScan RM, CBEx, CD3/CD3+** (los resultados obtenidos del estudio se detallan en las figuras 4,5,6 y 7, respectivamente), **inmunoensayo de flujo lateral y Speedy Breedy** (estos dos últimos, no están asociados con ninguna de las técnicas expuestas en esta revisión) (10).

Técnica colorimétrica

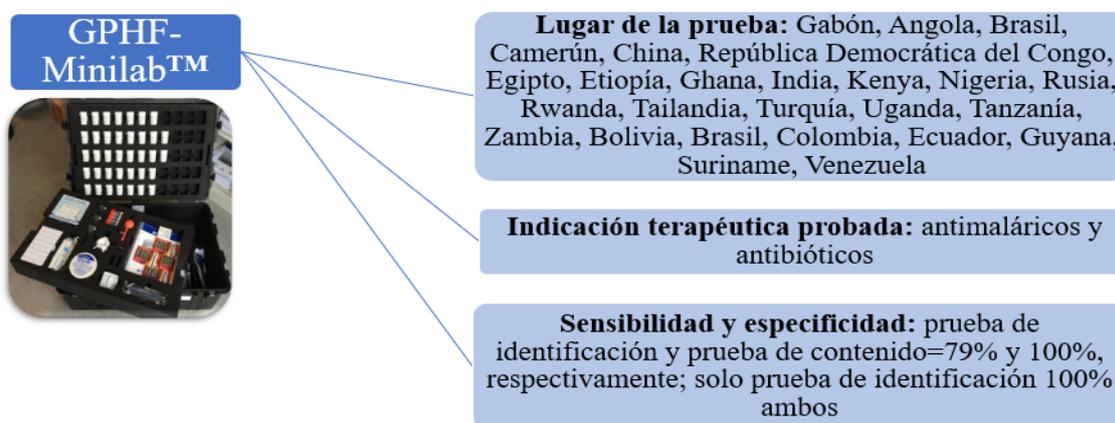
Se fundamenta en el análisis de la presencia o ausencia de color y de la intensidad de éste, proporcionando información sobre la presencia o ausencia del compuesto químico en investigación, así como, su cantidad presente en el medicamento, respectivamente (9), (10).

Técnicas de cromatografía

Se basa en la separación de diferentes compuestos de una mezcla para revelar la presencia o ausencia del compuesto puro y su cantidad. Permite comparar la calidad del medicamento en investigación con el auténtico (9), (10).

- **Cromatografía de capa fina (LTC):** sobre el terreno se puede determinar, de forma semicuantitativa, la calidad de las formulaciones mediante un dispositivo, que combina la inspección visual de las formas farmacéuticas sólidas y el envase, ensayos de disgregación, ensayos con reacciones colorimétricas y ensayos con LTC, denominado **GPHF-Minilab®**. Este aparato, es un laboratorio en miniatura capaz de detectar 100 principios activos de manera rápida, fácil y asequible proporcionando información sobre la calidad de los medicamentos (10).

Figura 4. Aparato Minilab® (Global Pharma Health Fund).



Fuente: BMJ (British Medical Journal), Global Health (10)

Manual accompanying the GPHF-Minilab™(11)

- **Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC):** es el método de referencia para la determinación cuantitativa y la técnica instrumental más utilizada para determinar la calidad de los medicamentos, sobre todo de los antirretrovirales. Las técnicas de HPLC más empleadas en la práctica son: HPLC-PDA, HPLC-UV, HPLC-ELS y HPLC-MS (9).

Este método utiliza una fase móvil líquida para separar los componentes de la muestra, permitiendo su identificación en función de los tiempos de retención específicos y la cuantificación en función de su área de pico (10).

- **Cromatografía de gases (GC) combinada con espectrometría de masa (MS):** permite el análisis de los compuestos siempre que estos puedan ser volatilizados a temperaturas inferiores a los 265-300 °C (9).

Técnicas de espectrometría de masa

- **Análisis directo en tiempo real (DART-MS):** implica un haz ionizante de helio metaestable que genera una corriente de agua protonada capaz de ionizar las especies químicas de la muestra que serán analizadas con el espectrómetro (9).
- **Espectrometría de masas de desorción por ionización de electropray (DESI-MS):** se utiliza un aerosol líquido de alta velocidad cargado, eléctricamente, que proporciona información sobre la distribución espacial y homogeneidad de los compuestos químicos presentes en el medicamento investigado (9).

- **Espectrometría de masas de desorción reactiva por ionización de electrospray (R-DESI-MS):** se basa en la utilización de un reactivo en la técnica DESI-MS que hace que este método sea más sensible (9).

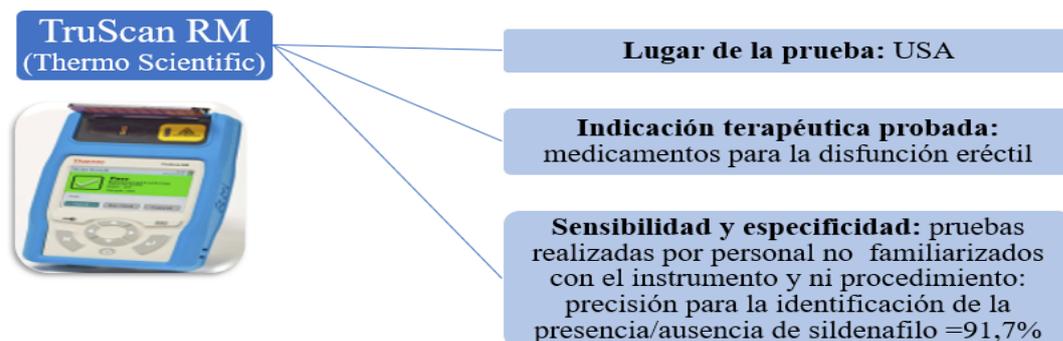
Estas tres técnicas tienen un rendimiento superior a HPLC, pero la realización presenta mayor dificultad y cuidado.

Técnicas de espectroscopía

Las tres primeras herramientas presentadas a continuación son métodos de espectroscopía vibratoria.

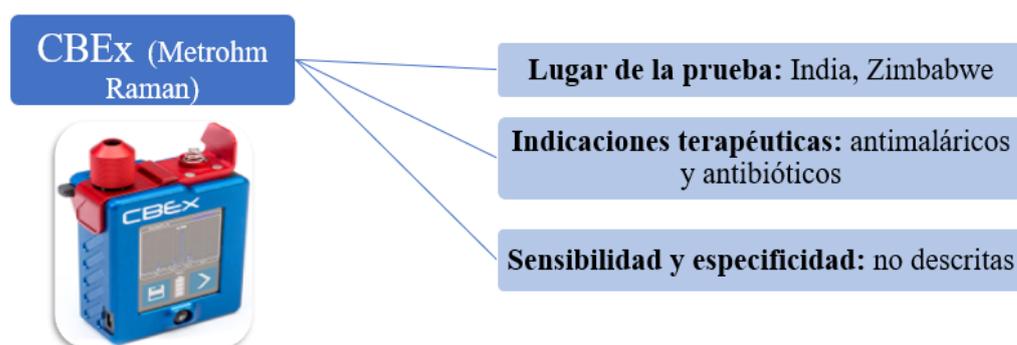
- **Espectroscopía de infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR):** es una técnica que proporciona información sobre la distribución espacial tanto de principios activos como excipientes. Sin embargo, requiere un contacto directo con la muestra, lo cual impide su investigación a través del acondicionamiento primario (9),(12).
- **Espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR):** es un método de absorción que identifica los grupos químicos con longitudes de onda de 700 a 2500 nm. En este caso, si el envase es translúcido, no precisa de un contacto con la muestra.
- **Espectroscopía de Raman:** es una técnica de dispersión que utiliza un láser de diodo de alta potencia para iluminar la muestra generando ligeros cambios de frecuencia característicos de la muestra analizada. Existen numerosos dispositivos comercializados que se basan en este tipo de espectroscopía, pero los probados sobre el terreno son: **TruScan RM (Thermo Scientific)** y **CBEx (Metrohm Raman)** (10), mostrados en las figuras 5 y 6, respectivamente.

Figura 5. Aparato TruScan RM (Thermo Scientific)



Fuente: BMJ (British Medical Journal), Global Health (10)

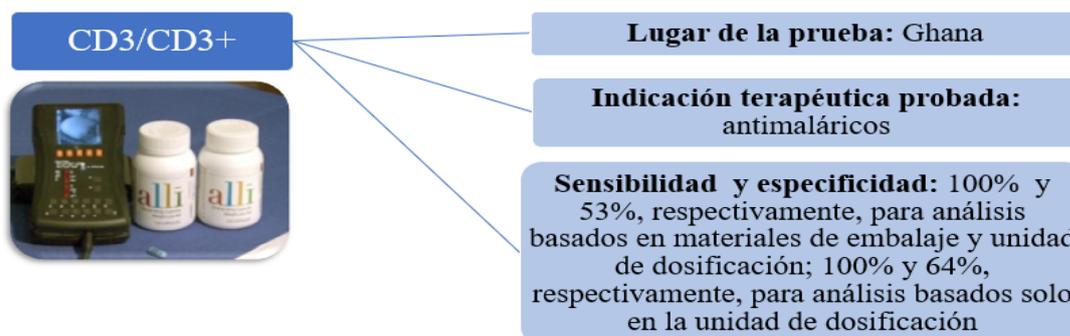
Figura 6. CBEx (Metrohm Raman)



Fuente: BMJ (British Medical Journal), Global Health (10)

- **Espectroscopía ultravioleta-visible (UV-Vis):** utiliza la luz dentro de las regiones UV-Vis del espectro electromagnético, de tal forma que pueden medirse las señales de fluorescencia y luminiscencia para caracterizar y cuantificar la cantidad de principio activo presente. Sobre el terreno, existe un dispositivo **CD3/CD3+**, representado en la figura 7, que hace uso de diversas longitudes de onda UV-Vis e IR para comprobar diferencias entre el medicamento auténtico y el falsificado (10),(12).

Figura 7. Aparato CD3/CD3+



Fuente: BMJ (British Medical Journal), Global Health (10).

La elección de una u otra técnica varía en función de la formación y experiencia del analítico; el país donde se va a realizar la determinación; el tipo de método (cualitativo, cuantitativo o semicuantitativo) y de si es destructivo o no, y del tipo de información que queremos obtener. Las ventajas y desventajas de las técnicas analizadas para la determinación de falsificaciones de los derivados de la artemisinina se muestran, a continuación, en la Tabla 4.

Tabla 4. Técnicas analíticas utilizadas para evaluar la calidad de las formulaciones farmacéuticas de los ART*

MÉTODOS	API IDENTIFICADO	EXCIPIENTES IDENTIFICADOS	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Colorimetría	AS* (específico) o AS, AM*, y DHA* (no selectivo)	Ninguno	Simple, barato, rápido, adaptado al terreno para propósitos cualitativos, sin personal cualificado	Pretratamiento de la muestra, especificidad pH-dependiente, no información sobre composición química
TLC + colorimetría	AS, AM, DHA	Ninguno	Sin pretratamiento de la muestra, simple, barato, rápido, específico, adaptado al campo, sin personal cualificado	Semicuantitativa
HPLC- PDA, HPLC-UV, HPLC-ELS	AS, AM, AE*, DHA	Ninguno	Simple, sensible, cuantitativo	Pre-tratamiento de la muestra, lenta y personal cualificado, no información excipientes
HPLC-MS	AS, eritromicina A, B, C, E y F, productos de hidrólisis de la eritromicina A, anhidroeritromicina A, paracetamol	Ninguno	Simple, sensible, cuantitativo, información química específica, altamente selectiva	Pre-tratamiento de la muestra, lenta y personal cualificado, no información excipientes
DART-MS, DESI-MS, r-DESI-MS	AS, ART, cloranfenicol, metronidazol, paracetamol, pirimetamina-sulfadoxina, dipirona, cloroquina, dimetilfumarato, safrol, erucamida, eritromicina A, 2-mercaptotiazol	Estearato, lactosa, sacarosa	Sin preparación de muestras, rápido (2 muestras por minuto), alta sensibilidad, información química específica	Caro, laborioso, personal altamente cualificado, procedimientos de cuantificación complejos
FTIR	AS, ART, paracetamol, dipirona	Celulosa microcristalina, talco, calcita	No destructivo, no invasivo, sin preparación de muestras, rápido	Caro, cualitativo, sin medición a través del embalaje, personal altamente cualificado
NIR	AS	Calcita	No destructivo, no invasivo, sin preparación de muestras, barato, adaptado al campo, personal moderadamente cualificado	Solo detecta presencia o ausencia de AS, cualitativa, problema de sensibilidad para las formulaciones de baja calidad

Espectroscopía de Raman	AS, ART, paracetamol, dipirona	Calcita, almidón, desoxidantes relacionados con el almidón, talco, óxido de titanio	No destructivo, no invasivo, sin preparación de muestras, rápido, información química específica	Cualitativo, personal cualificado
*ART: artemisinina. AS: Artesunato de sodio. AM: Arteméter. AE: Artéeter. DHA: dihidroartemisinina				
Fuente: Martino y col. (2010) (9)				

5. Discusión

Los medicamentos falsificados o de calidad subestándar suponen un riesgo importante para la salud de los pacientes, ligado a un impacto económico significativo tanto para el paciente como para el sistema de salud (13).

Medicamentos con un porcentaje inadecuado de principio activo pueden causar efectos adversos, aumentando la morbi-mortalidad, la prevalencia de las enfermedades y la farmacorresistencia a los antimicrobianos. En consecuencia, la confianza en la medicación y en los sistemas de salud disminuye. Esto implica recursos desperdiciados y un coste adicional en servicios de salud y nuevos productos médicos, sufragados por el sistema de salud, por el paciente (la aportación de las familias, de países de baja renta, en gasto sanitario representa un 37%), por el gobierno y la industria farmacéutica de medicamentos autorizados, que genera pérdidas de costos directos -2,3 millones de dólares- y de productividad -23,8 millones de dólares-, además de, falta de movilidad social y aumento de la pobreza (4), (13), (14).

La revisión sistemática publicada por Almuzaini y col. en 2013, mostró que el 86% de las personas, encuestadas en Benín, creían que los medicamentos comprados en mercados no autorizados eran genuinos. Con estos datos se pone en evidencia las repercusiones socioeconómicas y para la salud pública que presenta el problema de los antimicrobianos falsificados, con una elevada prevalencia en África y Asia, donde el 18,7% de las muestras recogidas en la revisión sistemática y meta-análisis de Ozawa y col. en 2015, eran falsificadas o de calidad subestándar (4), (15).

En 2013, con el objetivo de notificar medicamentos falsificados y de calidad subestándar se creó el Sistema Mundial de Vigilancia y Monitoreo. La información existente es escasa pero los autores ponen de manifiesto la necesidad de seguir avanzando de forma común, sobre los trabajos y estrategias ya desarrollados, entre las Agencias Nacionales de Medicamentos de los distintos Estados Miembros, los servicios de inspección, aduanas, industria, distribución, farmacéuticos y otros profesionales sanitarios para prevenir, detectar y responder ante la amenaza (6), (16):

- **Prevenir** la fabricación y distribución de medicamentos falsificados mediante el refuerzo y la consolidación de medidas como: educar y sensibilizar a la población; implantar un sistema de seguimiento y localización (por ejemplo, Data Matrix); aplicar un marco jurídico integral que permita establecer sanciones penales (como el proyecto europeo FAKESHARE o la convención MEDICRIME, en marcha desde 2013 y 2016, respectivamente); evitar malas condiciones en cadenas de suministro y almacenamiento con el objetivo último de obtener una demanda de calidad y un suministro seguro (1),(6),(16),(17).
- **Detectar** los productos médicos falsificados y de calidad subestándar mediante el control de fronteras, sistemas rápidos de notificación (como la plataforma informática FALEFRA, en vigor desde 2013), formar a personal cualificado para conseguir un mayor acceso a laboratorios y tecnologías con el fin de mejorar la detección, y aplicar un aumento de inspecciones y vigilancias focalizadas con el objetivo de aumentar el número de notificaciones (1),(6),(18).
- **Responder**, para proteger la salud pública, ante la alerta de notificación y retirar, rápidamente, el medicamento falsificado del mercado; además, desarrollar planes de actuación y políticas de procedimiento capaces de lidiar con la venta ilegal por internet, por ejemplo (1),(6).

El incumplimiento de estos tres puntos hace peligrar uno de los Objetivos de Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas, el acceso a medicamentos esenciales de calidad y seguros, propuesto en la agenda 2030.

6. Conclusiones

Actualmente, no es posible garantizar el acceso de medicamentos como antipalúdicos o antibióticos, seguros y eficaces a la población de países de baja renta, sin una acción coordinada entre las distintas instituciones implicadas en la fabricación, distribución y almacenamiento de medicamentos.

Uno de los principales problemas, que supone la elevada prevalencia de medicamentos falsificados y de calidad subestándar, es la farmacorresistencia a los antimicrobianos, así como, los enormes costes directos e indirectos que estos productos médicos generan.

Es cierto que la compra de medicamentos no autorizados se ve favorecida por el fácil acceso a Internet. Sin embargo, y a pesar de que aún queda mucho trabajo para permitir un acceso seguro a medicamentos genuinos, cada día el número de notificaciones aumenta más, gracias a la concienciación ciudadana, a una política judicial transparente, a los dispositivos de campo y otras técnicas analíticas, que facilitan que la prevención, detección y respuesta puedan minimizar los riesgos.

7. Bibliografía

[1] Pisani. E. Sistema mundial OMS de vigilancia y monitoreo de productos médicos de calidad subestándar y falsificados [Internet]. Ginebra: WHO; 2018 [citado 2 Mar 2020].

Disponible en:

https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/GSMS_report_SP.pdf

[2] Knowles R, Sharland M, Hsia Y, Magrini N, Moja L, Siyam A, et al. Measuring antibiotic availability and use in 20 low- and middle-income countries. Bull World Health Organ [Internet] 2020 [citado 2 Mar 2020]; 98(3):177-187C.

Disponible en: <https://doi.org/10.2471/BLT.19.241349>

[3] Real Decreto-Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, nº 177, de 25 de julio de 2015 [citado 17 Mar 2020].

Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2015/BOE-A-2015-8343-consolidado.pdf>

[4] Ozawa S, Evans DR, Bessias S, Haynie DG, Yemeke TT, Laing SK, et al. Prevalence and Estimated Economic Burden of Substandard and Falsified Medicines in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open [Internet] 2018 [citado 2 Mar 2020]; 1(4):e181662–e181662.

Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.1662>

[5] Ozawa S, Shankar R, Leopold C, Orubu S. Access to medicines through health systems in low- and middle-income countries. Health Policy Plan [Internet] 2019 [citado 2 Mar 2020]; 34(Supplement_3):iii1–3.

Disponible en: <https://doi.org/10.1093/heapol/czz119>

[6] Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Estrategia frente a Medicamentos Falsificados 2016-2019 [Internet]. Madrid: AEMPS; 2016 [citado 17 Mar 2020]. Disponible en:

https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/docs/Estrategia_falsificados_2016-2019.pdf

- [7] Sánchez Nadal M.V. Los medicamentos falsos para “curar el coronavirus” se venden por kilos en Internet. El País [Internet] 2020 [citado 13 Abr 2020]. Disponible en: <https://elpais.com/tecnologia/2020-04-08/los-medicamentos-falsos-para-curar-el-coronavirus-se-venden-por-kilos-en-internet.html>
- [8] World Health Organizaton. Substandard and falsified medical products [Internet]. WHO; 2018 [citado 17 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products>
- [9] Martino R, Malet-Martino M, Gilard V, Balayssac S. Counterfeit drugs: analytical techniques for their identification. Anal Bioanal Chem [Internet] 2010 [citado 27 Abr 2020]; 398(1):77–92. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00216-010-3748-y>
- [10] Vickers S, Bernier M, Zambrzycki S, Fernandez FM, Newton PN, Caillet C. Field detection devices for screening the quality of medicines: a systematic review. BMJ Global Health [Internet] 2018 [ciatado 27 Abr 2020];3(4):e000725. Disponible en: <https://gh.bmj.com/content/3/4/e000725>
- [11] Jähnke R W.O, Dwornik K. A Concise Quality Control Guide on Essential Drugs and other Medicines. Manual accompanying the GPHF-Minilab™. Physical Testing & Thin-Layer Chromatography [Internet]. Alemania: GPHF; 2020 [citado 27 Abr 2020]. Disponible en: https://www.gphf.org/images/downloads/Manual_2020_English_Demo.pdf
- [12] Lawson G, Ogwu J, Tanna S. Quantitative screening of the pharmaceutical ingredient for the rapid identification of substandard and falsified medicines using reflectance infrared spectroscopy. PLoS One [Internet] 2018 [citado 2 Mar 2020]; 13(8):e0202059–e0202059. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202059>
- [13] World Health Organization. A study on the public health and socioeconomic impact of substandard and falsified medical products [Internet]. Ginebra; WHO 2017 [citado 2 Mar 2020]. Disponible en: https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/SE-Study_EN_web.pdf?ua=1

[14] Evans DR, Higgins CR, Laing SK, Awor P, Ozawa S. Poor-quality antimalarials further health inequities in Uganda. *Health Policy Plan* [Internet]. 2019 [citado 2 Mar 2020]; 34(Supplement_3):iii36–47.

Disponible en: <https://doi.org/10.1093/heapol/czz012>

[15] Almuzaini T, Choonara I, Sammons H. Substandard and counterfeit medicines: a systematic review of the literature. *BMJ Open* [Internet] 2013 [citado 2 Mar 2020]; 3(8):e002923.

Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/3/8/e002923>

[16] World Health Organizaton. Technology to tackle SF Medical Products [Internet]. WHO; 2017 [citado 17 Mar 2020]. Disponible en:

<https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/technologies/en/>

[17] Catalán-Matamoros D, González-Ochando N, Pecharroman-Arribas H, Fernández-Muelas A, Bentolila-Benchimol SS, Ibarra-Lorente M. Los medicamentos falsificados en internet y el proyecto europeo fakeshare: experiencias y actuaciones en España. *Rev Esp Salud Pública* [Internet] 2016 [citado 9 Mar 2020]; 90: e1-e14.

Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272016000100304&lng=es&tlng=es