



**MINISTERIO DE SALUD
Y PROTECCIÓN SOCIAL**



COMUNICACIÓN INTERNA

**INFORME DE SEGURIDAD SOBRE LAS ALERTAS DE LA OMS POR CONTAMINACIÓN DE
MEDICAMENTOS PARA LA TOS Y TRATAMIENTO DE SINTOMAS GRIPALES CON
ETILENGLICOL Y DIETILENGLICOL**

Bogotá D.C. mayo 2023

PARA: GRUPOS DE REGISTRO SANITARIO DE FABRICACIÓN
NACIONAL E IMPORTADOS
GRUPO TÉCNICO DE MEDICAMENTOS
GRUPO DE ARTICULACIÓN Y APOYO TÉCNICO.

DE: GRUPO DE FARMACOVIGILANCIA

ASUNTO: Revisión de los registros sanitarios para formulaciones de jarabes o suspensiones para el tratamiento de tos y síntomas gripales en niños, por riesgo de contaminación con etilenglicol y dietilenglicol (Control de calidad en la especificación de límite de dietilenglicol y etilenglicol para las materias primas glicerina y propilenglicol). Determinación de acciones de inspección, Vigilancia y control sobre estos productos.

RESPONSABLE: GRUPO DE FARMACOVIGILANCIA.

1. IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 DESCRIPCIÓN:

La World Health Organization (WHO), emitió en 2022 y 2023 tres alertas sanitarias relacionadas con la detección de varios medicamentos para el tratamiento de síntomas gripales, los cuales fueron declarados productos de calidad subestándar, por no cumplir con las normas de calidad; toda vez que ensayos analíticos realizados por los laboratorios nacionales de Gambia, Indonesia y Uzbekistán, determinaron una contaminación por dietilenglicol y/o etilenglicol en cantidades inaceptables. Los productos relacionados en las alertas sanitarias fueron:

Alerta número 6 del 2022: Promethazine Oral Solution®, Kofexmalin Baby Cough Syrup®, Makoff Baby Cough Syrup® y Magrip N Cold Syrup®. Fabricante: Maiden Pharmaceuticals Limited (Haryana, India).

Alerta número 7 del 2020: Temorex syrup, Flurin DMP syrup, Unibebi Cough Syrup, Unibebi Demam Paracetamol Drops, Unibebi Demam Paracetamol Syrup, Paracetamol Drops, Paracetamol Syrup (mint) and Vipcol Syrup.



Alerta número 1 del 2023: Jarabes AMBRONOL y DOK-1 Max. Fabricante: Marion Biotech PVT. LTD. (Uttar Pradesh, India).

Alerta número 4 del 2023: Jarabe GUAIFENESIN SYRUP TG SYRUP. Fabricante: QP Pharmachem LTD, de Punjab (India).

Principios activos que componen estos productos: Acetaminofén, dextrometorfano HBr, pseudoefedrina, clorfeniramina maleato y guaifenesina.

Como resultado del consumo de estos productos, fueron reportados 300 casos de fallecimientos principalmente de niños menores de cinco años, que guardan relación con el hecho descrito. En cuanto a los fabricantes de estos productos en marzo del 2023, se conoció que las autoridades del estado de Uttar Pradesh, procedieron a cancelar la licencia de fabricación del laboratorio Marion Biotech PVT. LTD, en razón a las muertes producidas en Uzbekistán (<https://www.bbc.com/news/world-asia-india-65048188>).

1.2 REFERENCIACIÓN:

Los eventos de envenenamiento con dietilenglicol (DEG) a través del tiempo han sido frecuentes; identificando causas asociadas, dentro de las que se encuentran: Su utilización como vehículo o disolvente en preparaciones farmacéuticas sustituyéndolo por otros glicoles más seguros y costosos y la contaminación de materias primas (excipientes) como glicerina que hacen parte de la formulación de jarabes o suspensiones. El primer caso ocurrió en 1937 en Estados Unidos, cuando se produjo un envenenamiento con jarabe de sulfanilamida por el uso de dietilenglicol como vehículo dentro de la formulación, sin que se hubiera realizado la evaluación toxicológica de los componentes individuales o en su formulación final. Situación que desencadenó un fortalecimiento normativo en el campo de los medicamentos por parte de la FDA, exigiendo la demostración de seguridad de cualquier producto, antes de su comercialización.¹

Se han documentado casos recientes en Haití, donde murieron 85 niños, por contaminación del excipiente glicerina con dietilenglicol en jarabes de acetaminofén. Casos similares se han presentado en Argentina, India, Bangladesh, Nigeria y Sudáfrica.¹

A continuación, se relacionan las alertas generadas por la World Health Organization (WHO):

Alerta No. 6/2022: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/substandard-and-falsified/n6_2022_contaminated-pediatric-syrups_en.pdf?sfvrsn=e8e0175c_2

Alerta No. 7/2022: [https://www.who.int/news/item/02-11-2022-medical-product-alert-n-7-2022-substandard-\(contaminated\)-paediatric-liquid-dosage-medicines](https://www.who.int/news/item/02-11-2022-medical-product-alert-n-7-2022-substandard-(contaminated)-paediatric-liquid-dosage-medicines)

Alerta No. 1/2023: [https://www.who.int/news/item/11-01-2023-medical-product-alert-n-1-2023-substandard-\(contaminated\)-liquid-dosage-medicines](https://www.who.int/news/item/11-01-2023-medical-product-alert-n-1-2023-substandard-(contaminated)-liquid-dosage-medicines)

Alerta No. 4/2023: [https://www.who.int/news/item/25-04-2023-medical-product-alert-n-4-2023--substandard-\(contaminated\)-syrup-medicines](https://www.who.int/news/item/25-04-2023-medical-product-alert-n-4-2023--substandard-(contaminated)-syrup-medicines)

¹ Marraffa J, Holland M, Stork C, Hoy C, Hodgman M. DIETHYLENE GLYCOL: WIDELY USED SOLVENT PRESENTS SERIOUS POISONING POTENTIAL. The Journal of Emergency Medicine. 2008. Vol. (35) 4. Pág. 401-406.



Por su parte, la FDA, ha indicado que junto con la World Health Organization (WHO), el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) por sus siglas en inglés y otras entidades, se encuentran determinando cuáles son las posibles vías de contaminación de estos productos. Aunque este tipo de medicamentos no han ingresado a Estados Unidos, la FDA considera relevante reforzar la revisión de productos con formulaciones incluidos jarabes o suspensiones que contengan materias primas como glicerina, propilenglicol o sorbitol.

De la misma forma, la FDA ha realizado un llamado a los fabricantes, titulares y distribuidores de medicamentos que se comercializan en Estados Unidos, para mantener una fuerte revisión del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura y las especificaciones de calidad de las materias primas y los productos terminados, previo a su comercialización. Sobre las especificaciones de calidad, son relevantes la evaluación de la identidad, concentración, calidad y pureza. Se deben verificar los controles sobre toda la cadena de distribución de los medicamentos.

Se hace un llamado a la verificación del cumplimiento de especificaciones para las materias primas farmacopeicas, principalmente glicerina, propilenglicol y sorbitol. La FDA, también ha desarrollado el documento "*Testing of Glycerin for Diethylene Glycol*", que aporta conceptos técnicos fundamentales para evitar el uso de glicerina contaminada con dietilenglicol y etilenglicol, dado el reporte de envenenamientos fatales por esta causa, a lo largo del tiempo.

Por último, la FDA indica que no recomienda el uso de medicamentos de venta libre para la tos y síntomas del resfriado en niños muy pequeños porque pueden causar efectos secundarios graves y potencialmente mortales. Los fabricantes regulados por la FDA, etiquetan voluntariamente sus productos para la tos y el resfriado indicando "No usar en niños menores de cuatro años".

<https://content.govdelivery.com/accounts/USFDA/bulletins/3359763>

1.3 INDICACIONES, CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS. FDA Y/O EMA.

Revisión de información técnica sobre las sustancias dietilenglicol y etilenglicol.

A continuación, se describe información relevante sobre las sustancias dietilenglicol y etilenglicol encontrada en la revisión de literatura científica disponible.

Las intoxicaciones generadas por el consumo de etilenglicol están principalmente asociadas a la ingesta intencional o accidental, por ejemplo, de anticongelantes que se encuentran mal etiquetados o almacenados.²

El dietilenglicol es rápidamente absorbido tras su ingestión oral, pero los aspectos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) específicos no han sido ampliamente estudiados en humanos. Se han investigado principalmente en modelos animales (ratas); así mismo, la dosis mínima tóxica aún no ha sido bien establecida. Los resultados que se tienen sobre dosis tóxicas han surgido principalmente como revisión posterior a las intoxicaciones reportadas.³ En cuanto a los efectos clínicos reportados cuando hay una intoxicación por dietilenglicol, se han observado tres fases: Una fase primaria en la que se pueden presentar síntomas gastrointestinales y el desarrollo de acidosis metabólica, en la segunda fase se ha observado falla hepática y renal y la última fase ha evidenciado problemas neurológicos, incluyendo varias neuropatías.³

² Agency for toxic substances and disease registry (ATSDR). Ethylene Glycol and Propylene Glycol. 1997.

³ Schep L, Slaughter R, Temple w, Beasley M. Diethylene glycol poisoning. Clinical Toxicology (2009) 47. Pág 525–535.



En Colombia, el Ministerio de Salud y Protección Social redactó un capítulo sobre etilenglicol y otros alcoholes en la “Guía para el manejo de emergencias toxicológicas”. Este documento contiene información relevante sobre toxicocinética, diagnóstico de intoxicación, tratamiento y seguimiento.

Tabla 1. Datos relevantes de propiedad físicas, químicas y toxicológicas obtenidos de fichas de seguridad para dietilenglicol y etilenglicol.

COMPUESTO		
	Etilenglicol ⁴	Dietilenglicol ⁵
Clasificación	Toxicidad aguda, (oral categoría 4), H302 ^a . Toxicidad específica en órgano Target – exposición repetida, Oral (categoría 2), riñón, H373 ^b	Toxicidad aguda, Oral (Categoría 4), H302 ^a
Peso molecular	62.07g/mol	106,12 g/mol
Aspecto	Forma: Líquido. Color: Incoloro.	Forma: Líquido. Color: Incoloro.
Olor	Inodoro	Inodoro
Solubilidad en agua	A 20°C totalmente miscible	1.000 g/l a 20 °C - miscible
Punto de fusión/punto de congelación	-13°C a 1.013hPa	-6,5 °C
Punto de ebullición	197,4 °C a 1.013 hPa	244,9 °C a 1.013 hPa
Datos toxicológicos	DL50 Oral - 500,1 mg/kg Oral: (Reglamento (CE) No 1272/2008, Anexo VI) CL50 Inhalación - Rata - machos y hembras - 6 h - > 2,5 mg/l DL50 Cutáneo - Ratón - machos y hembras - > 3.500 mg/kg	Oral: Sin datos disponibles Inhalación: Sin datos disponibles DL50 Cutáneo - Conejo - 11.890 mg/kg.
Corrosión o irritación cutáneas	Piel - Conejo Resultado: No irrita la piel - 20 h	Piel - Conejo Resultado: No irrita la piel
Lesiones o irritación ocular graves	Ojos - Conejo Resultado: No irrita los ojos - 24 h	Ojos - Conejo Resultado: No irrita los ojos
Sensibilización respiratoria o cutánea	Prueba de Maximización - Conejillo de indias Resultado: negativo.	Prueba de Maximización - Conejillo de indias Resultado: negativo
Formula	C ₂ H ₆ O ₂	C ₄ H ₁₀ O ₃
Estructura química	 Chemical Structure of Ethylene Glycol CAS # 107-21-1	 Chemical Structure of Diethylene Glycol CAS # 111-46-6

⁴ Sigmaaldrich. Ficha de datos de seguridad (Etilenglicol). Versión 8.5. Fecha de revisión 23.06.2021

⁵ Sigmaaldrich. Ficha de datos de seguridad (Dietilenglicol). Versión 7.2. Fecha de revisión 25.11.2021



Clasificación de acuerdo a la regulación (EC) No. 1272/2008.

^a H302: Nociva por ingestión.

^b H373: Puede causar daño a órganos tras exposiciones prolongadas o repetidas por ingesta.

Lineamientos técnicos para la evaluación de impurezas (test límite para dietilenglicol y etilenglicol):

La USP, define en su norma compendial <1086> Impurezas en fármacos y productos farmacéuticos, la impureza tóxica como aquella que posee una actividad biológica indeseable significativa, aún como componentes minoritarios, y requieren de su identificación y cuantificación individual mediante pruebas específicas. Estas impurezas pueden surgir de la síntesis, preparación o degradación de artículos farmacopéicos.⁶ Por otra parte, es necesario que los fabricantes de medicamentos cumplan a cabalidad con las buenas prácticas de manufactura y cuenten con programas de calificación de proveedores de materias primas robustos.

La FDA (Food & Drug Administration), expidió el documento técnico "Testing of Glycerin for Diethylene Glycol", que insiste en la necesidad de que los fabricantes de jarabes que utilizan glicerina realicen la prueba de identificación completa para este excipiente, incluyendo las pruebas para cuantificar el contenido de dietilenglicol presente, determinando también su pureza. Siendo, así las cosas, la FDA, recomienda a los fabricantes realizar la prueba de identidad específica que incluye un test límite para dietilenglicol y etilenglicol, a todos los lotes de glicerina previo a su uso en la manufactura de medicamentos.⁷ Conforme a los lineamientos de calidad establecidos por la farmacopea USP autorizada en Colombia, para glicerina y propilenglicol el criterio de aceptación es: **Se encuentra no más de 0.10% de dietilenglicol y etilenglicol.**⁸

2. PRINCIPIOS ACTIVOS APROBADOS EN COLOMBIA

Revisada la base de datos de registros sanitarios de medicamentos, se evidencia que con los principios activos acetaminofén, dextrometorfano HBr, clorfeniramina maleato y guaifenesina, existen más de 64 registros sanitarios vigentes principalmente en la modalidad fabricar y vender, en forma farmacéutica suspensión o jarabe que incluyen dentro de su fórmula cualicuantitativa propilenglicol, glicerina y sorbitol.

3. CONCLUSIONES

Del análisis y revisión por parte del Grupo de Farmacovigilancia, se concluye que:

- Colombia, cuenta con un gran número de registros sanitarios que contienen como principios activos acetaminofén, dextrometorfano HBr, clorfeniramina maleato y guaifenesina, en la forma farmacéutica suspensión y jarabe que utilizan los excipientes: Propilenglicol, glicerina y sorbitol. Los casos de contaminación de materias primas como glicerina con dietilenglicol y etilenglicol, han sido recurrentes en diversos momentos del desarrollo de la industria farmacéutica a nivel mundial, generando intoxicaciones y un número significativo de

⁶ Farmacopea USP 2022. Norma compendial <1086> Impurezas en fármacos y productos farmacéuticos. Pág. 1379 -13

⁷ Food & Drug Administration (FDA). Guidance for industry. Testing fo Glycerin for Diethylene Glycol. 2007. Pág 1 -4.

⁸ Farmacopea USP 2022. Monografía para Glicerina. Pag 4545.



muerres; siendo necesario establecer herramientas de mitigación del riesgo en la fabricación de estos productos, los cuales son utilizados principalmente en niños.

- Las alertas emitidas por la World Health Organization (WHO), relacionadas con la contaminación de jarabes para la tos en niños, deben ser de pleno conocimiento para los Grupos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, dado su impacto sobre el riesgo de intoxicación y muerte de pacientes, especialmente niños. Lo anterior debido a la posibilidad de que los fabricantes puedan utilizar materias primas como glicerina contaminada con etilenglicol y dietilenglicol.
- Es importante que este documento tenga alcance a los laboratorios de análisis y control de calidad, con el fin de asegurar que cuenten con metodologías analíticas debidamente validadas para el análisis de materias primas, evitando el uso de excipientes que no cumplan con las especificaciones de calidad.
- Este informe se constituye en una herramienta para los Grupos de Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos; toda vez que la evaluación de especificaciones de calidad en la etapa de estudio del registro sanitario, es determinante para la aprobación de estos. Por otra parte, se debe exigir el cumplimiento de los numerales 8.8 y 8.9 "Auditoria y aprobación de proveedores" de la Resolución 1160 del 2016 "Por la cual se establecen el manual de Buenas Prácticas de Manufactura y la Guía de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción de Medicamentos, para la obtención del Certificado de cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura", durante el proceso de visita y expedición del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de medicamentos.

4. ACCIONES A REALIZAR POR PARTE DEL GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE FABRICACIÓN NACIONAL – GRUPO DE REGISTRO SANITARIO DE SÍNTESIS QUÍMICA IMPORTADOS - GRUPO TÉCNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

INFORME PARA REGISTROS SANITARIOS:

- Se deberá socializar la información contenida en el presente documento a los funcionarios de los Grupos de Registro sanitario de síntesis química importados y de Registro sanitario de fabricación nacional, con el objetivo de que los profesionales refuercen la revisión de la documentación técnica durante la etapa de estudio de registro sanitario para aquellos productos que se encuentran en proceso de estudio inicial o en trámite de renovación y que tienen dentro de su composición los excipientes propilenglicol, glicerina y sorbitol; asegurando el cumplimiento de las especificaciones de calidad de estas materias primas conforme a las farmacopeas autorizadas en Colombia (Artículo 22 del Decreto 677 de 1995).
- El Grupo Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos durante la inspección para la obtención del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de medicamentos y posteriores visitas de seguimiento deberá velar por el cumplimiento de los numerales 8.8 y 8.9 "Auditoria y aprobación de proveedores" conforme a los lineamientos de la Resolución 1160 del 2016 "Por la cual se establecen el manual de Buenas Prácticas de Manufactura y la Guía de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción de Medicamentos,



**MINISTERIO DE SALUD
Y PROTECCIÓN SOCIAL**



para la obtención del Certificado de cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura". El cumplimiento de estos numerales contribuye a la adquisición de materias primas a partir de proveedores de confianza, fortaleciendo entre otras cosas, sus procesos de trazabilidad en caso de que se requiera realizar algún tipo de investigación.

- Establecer estrategias por parte Grupo de Articulación y Apoyo Técnico, con el fin de promover las acciones de inspección, vigilancia y control con el apoyo de la Dirección de Operaciones Sanitarias sobre los establecimientos fabricantes, laboratorios de análisis y control de calidad, titulares y registros sanitarios concedidos, para productos que contengan los principios activos y excipientes mencionados en este documento. Se deberá evaluar el impacto de esta información sobre la matriz de riesgo IVC SOA, con el fin de direccionar adecuadamente las visitas de inspección, vigilancia y control, en cuanto a la verificación del cumplimiento de los lineamientos establecidos por el Decreto 677 de 1995 y Resolución 1160 del 2016, posterior a la emisión del registro sanitario y Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura.

Cordialmente,

LUIS GUILLERMO RESTREPO VELEZ

Director Técnico

Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - INVIMA

WILLIAM SAZA LONDOÑO

Coordinador Grupo de Farmacovigilancia.

Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Invima

Proyectó: G. Peñuela. PE-QF

