

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA  
Facultad de Ciencias y Humanidades



**Evaluación de la calidad microbiológica de productos que se comercializan como “medicamentos” en el mercado central de la Ciudad de Guatemala**

Trabajo de graduación presentado por Melissa María Velásquez García para optar al grado académico de Licenciada en Química Farmacéutica

Guatemala,  
2023



UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA  
Facultad de Ciencias y Humanidades



**Evaluación de la calidad microbiológica de productos que se comercializan como “medicamentos” en el mercado central de la Ciudad de Guatemala**

Trabajo de graduación presentado por Melissa María Velásquez García para optar al grado académico de Licenciada en Química Farmacéutica

Guatemala,  
2023

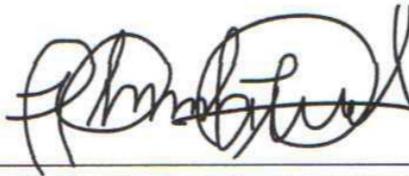
Vo. Bo. :



(f)

Licenciada Christa Elizabeth Contreras Ubedo  
Asesora

Tribunal Examinador:



(f)

Licenciada Christa Elizabeth Contreras Ubedo  
Asesora



(f)

Licenciado Darío Castillo De León



(f)

Dr. Élfego Rolando López García  
Director  
Departamento de Química Farmacéutica

Fecha de aprobación: Guatemala, 25 de enero de 2024



## Tabla de contenido

Lista de cuadros .....	III
Lista de gráficos y figuras.....	IV
Resumen.....	V
Abstract.....	VI
1. Introducción.....	I
2. Marco conceptual .....	I
2.1. Antecedentes .....	1
2.2. Justificación .....	2
2.3. Planteamiento del problema.....	3
2.4. Alcances y límites .....	3
3. Marco teórico.....	I
3.1. Calidad microbiológica de productos farmacéuticos .....	1
a. Análisis microbiológico en la industria farmacéutica .....	1
b. Principales fuentes de contaminación en productos farmacéuticos .....	2
c. Clasificación de microorganismos .....	4
d. Riesgos para la salud.....	7
e. Estándares de inocuidad de los productos farmacéuticos .....	9
3.2. Registro sanitario de productos farmacéuticos .....	10
a. Problemática de productos que no poseen registro sanitario .....	10
b. Obtención del registro sanitario en Guatemala .....	12
3.3. Medicamentos con materia prima adulterada .....	14
4. Marco metodológico.....	16
4.1. Objetivos .....	16
a. Objetivos generales .....	16
b. Objetivos específicos .....	16
4.2. Hipótesis .....	17

a. Hipótesis de investigación (Hi).....	17
b. Hipótesis nula (Ho).....	17
4.3. Variables .....	17
4.4. Población y muestra .....	18
a. Población.....	18
b. Muestra .....	18
4.5. Procedimiento .....	18
4.6. Diseño de investigación .....	24
4.7. Análisis estadístico.....	24
5. Marco operativo .....	25
5.1. Recolección y tratamiento de datos .....	25
a. Recursos .....	25
b. Recursos humanos .....	25
5.2. Aspectos económicos.....	27
6. Resultados .....	28
7. Discusión de resultados.....	36
8. Conclusiones.....	42
9. Recomendaciones.....	43
10. Referencias .....	44
11. Anexos .....	52
12. Glosario.....	57
13. Fotografías del trabajo de laboratorio .....	58

## Lista de cuadros

Cuadro 1. Especificaciones de límites microbianos para productos farmacéuticos, productos naturales medicinales para uso humano (RTCA 11.03.56:09).....	9
Cuadro 2. Especificaciones de presencia de microorganismos patógenos para productos farmacéuticos, productos naturales medicinales para uso humano (RTCA 11.03.56:09).....	10
Cuadro 3. Definición de variables para la investigación .....	17
Cuadro 4. Determinación total de aerobios mesófilos en el producto Ovarin que se comercializa como “medicamento” en el mercado central. ....	28
Cuadro 5. Determinación total de aerobios mesófilos en el producto Bálsamo de Curamil que se comercializa como “medicamento” en el mercado central.....	29
Cuadro 6. Determinación total de aerobios mesófilos en el producto Mariguanol que se comercializa como “medicamento” en el mercado central. ....	30
Cuadro 7. Identificación de <i>Escherichia coli</i> en muestras positivas de aerobios mesófilos de los productos Ovarin, Bálsamo de Curamil y Mariguanol. ....	31
Cuadro 8. Identificación de <i>Staphylococcus aureus</i> . en muestras positivas de aerobios mesófilos de los productos Ovarin, Bálsamo de Curamil y Mariguanol.....	31
Cuadro 9. Identificación de <i>Pseudomona aeruginosa</i> en muestras positivas de aerobios mesófilos de los productos Ovarin, Bálsamo de Curamil y Mariguanol.....	32
Cuadro 10. Identificación de <i>Salmonella</i> en muestras positivas de aerobios mesófilos de los productos Ovarin, Bálsamo de Curamil y Mariguanol. ....	32
Cuadro 11. Determinación de hongos y levaduras en el producto Ovarin que se comercializa como “medicamento” en el mercado central. ....	33
Cuadro 12. Determinación de hongos y levaduras en el producto Bálsamo de Curamil que se comercializa como “medicamento” en el mercado central.....	34
Cuadro 13. Determinación de hongos y levaduras en el producto Mariguanol que se comercializa como “medicamento” en el mercado central. ....	35

## Listado de figuras

Figura 1. Base legal RTCA Portada.....	52
Figura 2. Base Legal RTCA Tablas .....	53
Figura 3. Ingredientes que componen el producto Ovarin según su empaque secundario. ....	53
Figura 4. Determinación de hongos y levaduras de Ovarin, (Réplica 1, dilución 1:10).....	54
Figura 5. Colonias de hongos y levaduras de Bálsamo de Curamil, (Réplica 3, dilución 1:10,000).54	
Figura 6. Ingredientes que componen el producto Bálsamo de Curamil según su empaque secundario .....	55
Figura 7. Ingredientes que componen el producto Mariguanol según su empaque secundario.....	55
Figura 8. Identificación de <i>E. coli</i> en el producto Ovarin, (Réplica 3 dilución 1:10).....	56
Figura 9. Identificación de <i>Salmonella spp.</i> en el producto Ovarin, (Réplica 3 dilución 1:10).....	56
Figura 10. Identificación de <i>Staphylococcus aureus</i> en el producto Ovarin, (Réplica 2 dilución 1:10) .....	56
Figura 11. Preparación de área de trabajo bajo campana de flujo laminar. ....	59
Figura 12. Realización de diluciones de las muestras.....	59
Figura 13. Estriado de las placas con la muestra en su agar correspondiente para llevar a incubación. .....	60

## RESUMEN

En Guatemala, se comercializan varios productos sin registro sanitario en muchos lugares, especialmente, los mercados. Generalmente son fabricados con materia prima adulterada, dañada o contaminada, y con equipo que no es el óptimo para su fabricación. Por ello, no se toman en cuenta las pruebas microbiológicas que deben realizarse y no contienen un registro que asegure al consumidor que son aprobados para su uso. También, existen algunos productos farmacéuticos que pueden ser de venta libre, lo cual lleva a que sean vendidos ambulatoriamente, sin tener cuidado de su almacenamiento. Este trabajo de investigación se desarrolló con la finalidad de evaluar la calidad microbiológica de 3 productos que se comercializan como “medicamentos” en el mercado central de la Ciudad de Guatemala sin poseer registro sanitario. Tomando como referencia la base legal de lo que dicta el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.03.56:09 “Productos Farmacéuticos. Productos Naturales Medicinales para uso humano. Verificación de la calidad”, para realizar un recuento e identificación de microorganismos potencialmente patógenos (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, hongos y levaduras).

Esta investigación se realizó a partir de la evaluación de “Bálsamo de Curamil”, “Mariguanol” y “Ovarin” analizando la presencia de bacterias aerobias mesófilas, si salían positivo, se determinó que si había presencia de bacterias patógenas (*Escherichia Coli*, *S. aureus*, *Salmonella spp* y *P. aeruginosa*). Seguidamente, se analizó la presencia de hongos y levaduras. Así, se logró determinar que el único producto que mostró presencia de *E. Coli*, *S. aureus* y *Salmonella* fue Ovarin; también fue el que más presencia de hongos y levaduras tuvo (mayor a 300 UFC/g), incumpliendo con los criterios establecidos por el RTCA. Los otros productos, a pesar, de que se detectó en algunas réplicas presencia de bacterias, hongos y levaduras, si cumplen con los criterios de calidad microbiológica.

Por esto, se considera que estos productos que se comercializan en el mercado central de Guatemala son poco seguros y de mala calidad, ya que carecen de un registro sanitario que asegure al consumidor que son productos confiables. Es importante que tengan este registro para que se cumplan las normas de regulación y la comercialización de estos productos sea controlada y así no se dañe más la salud de la población guatemalteca.

**Palabras clave:** productos, registro sanitario, calidad microbiológica, *Escherichia Coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*.

## ABSTRACT

In Guatemala, several products are marketed without health registration in many places, especially in markets. They are generally manufactured with adulterated, damaged or contaminated raw materials and with equipment that is not optimal for their manufacture. For this reason, the microbiological tests that must be carried out are not considered and they do not contain a record that assures the consumer that they are approved for use. Also, there are some pharmaceutical products that can be sold over the counter, which leads to them being sold on an outpatient basis, without taking care of their storage. This research work was developed with the purpose of evaluating the microbiological quality of 3 products that are marketed as “medicines” in the “mercado central” without having a health record. Taking as reference the legal basis of what is dictated by the Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.03.56:09 “Productos Farmacéuticos. Productos Naturales Medicinales para uso humano. Verificación de la calidad”, to carry out a count and identification of potentially pathogenic microorganisms (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* *Salmonella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* and *fungi and yeasts*).

This research was carried out based on the evaluation of “Bálsamo de Curamil”, “Mariguanol” and “Ovarin” analyzing the presence of mesophilic aerobic bacteria, where if positive they were compromised if there was the presence of pathogenic bacteria (*Escherichia Coli*, *S. aureus* *Salmonella spp* and *P. aeruginosa*). Next, the presence of fungi and yeasts was analyzed. Thus, it was determined that the only product that showed the presence of *E. Coli*, *S. aureus* and *Salmonella* was Ovarin, and also that it was the one that had the greatest presence of fungi and yeasts, being greater than 300 CFU/g, failing to meet the criteria established by the RTCA. While, the other products, although the presence of bacteria, fungi and yeasts were detected in some replicas, do meet the microbiological quality criteria.

For this reason, it is considered that these products sold in the Central Market of Guatemala are unsafe and of poor quality, lacking a health record that assures the consumer that they are reliable products for use. It is important that the products have this registration so that the regulatory standards are met, and the marketing of these products is controlled and thus does not further harm the health of the Guatemalan population.

**Keywords:** products, health registration, microbiological quality, *Escherichia Coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Pseudomona aeruginosa*.

# 1 INTRODUCCIÓN

En Guatemala, una décima parte de los medicamentos disponibles que se venden de manera ambulatoria contienen materia prima adulterada. (Olliaro, et al., 2019) Esto genera problemas graves ya que pueden tener mayor o menor concentración que la que se indica en la etiqueta, mala estabilidad por lo que se pueden perjudicar fácilmente, y que haya una mayor contaminación en la forma farmacéutica (Caudron, et al., 2008).

Este tipo de medicamentos, por la forma en que son vendidos, no contienen un registro sanitario que garantice que ha cumplido con las pautas dictadas por un ministerio de salud, o como lo es en el caso de América Central, lo dictado por el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) específicamente el 11.03.56:09, el cual da a conocer las pruebas físicas, químicas y microbiológicas que se tienen que realizar y cumplir en productos farmacéuticos para uso humano en términos de calidad. El hecho que no cuenten con este registro puede llevar a problemas como ineficacia, mala dosificación o toxicidad por parte de sus materias primas (Pullirsch et al., 2014).

Por otra parte, la industria farmacéutica tiene un interés especial en microorganismos gracias a su capacidad de adaptación al ambiente y su rápida reproducción, esto con la finalidad de desarrollar nuevos productos farmacéuticos como vacunas o antibióticos. Sin embargo, los microorganismos pueden representar una gran problemática cuando se trata de la inocuidad de los productos. Por lo que, dentro de las pruebas de calidad a realizar en lotes fabricados es necesario una evaluación para verificar que no hay presencia de bacterias potencialmente patógenas y si las hay, que cumplan con los rangos y límites establecidos (Nájera, Pérez, 2019).

Esta evaluación se debe desarrollar en cualquier tipo de medicamento, ya sean comprimidos, polvos orales, tópicos, ungüentos, entre otros (Daste, 2015); para asegurar al paciente que lo consumirá que no existe una contaminación microbiológica que pueda perjudicar más su salud. El propósito fundamental es evitar que los microorganismos alcancen el producto final y buscar la manera de mantenerlo así hasta el momento que se utilice. Esto por medio del uso

de los correctos excipientes como lo son los preservantes, y en otros casos la completa esterilización del producto.

Las principales fuentes de contaminación provienen de la materia prima, de los equipos y utensilios, del ambiente y del personal que trabajan en el área de fabricación. Por lo que se debe cumplir con las buenas prácticas de manufactura (BPM). Debido a términos económicos, falta de conocimiento y una escasa cantidad de instalaciones de laboratorios adecuados en países tercermundistas, los fabricantes de medicamentos adulterados o que se venden de manera ambulatoria en mercados, no se preocupan por cumplir con las BPM. Lo cual, debe ser tarea del gobierno y del área de la salud en estos países implementar estrategias para el control y educación sobre medicamentos, especialmente en el área pública y así evitar que su consumo perjudique a los usuarios (Jayasena, 1985).

Por consiguiente, se desarrollará un análisis de la calidad microbiológica de 3 productos que se comercializan como “medicamentos” en el Mercado Central de la Ciudad de Guatemala sin poseer un registro sanitario. Esto por medio de la identificación y recuento de los siguientes microorganismos: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Salmonella spp*. Tomando como referencia lo dictado por el RTCA 11.03.56:09 PRODUCTOS FARMACEUTICOS. PRODUCTOS NATURALES MEDICINALES PARA USO HUMANO. VERIFICACION DE LA CALIDAD, para verificar si cumplen o no con los lineamientos establecidos.

## 2 MARCO CONCEPTUAL

### 2.1. ANTECEDENTES

En un estudio realizado en 2015 donde tomaron 1285 muestras de medicamentos no estériles fabricados por distintas plantas farmacéuticas en Polonia, mostró que de la cantidad estudiada el 1.87% no cumplía con lo establecido por la Pharmacopoeia Europea, y de este grupo el 5.7% eran medicamentos conteniendo materias primas de origen natural. Estos excedían el límite máximo de conteo de microorganismos aceptables, teniendo en sí presencia de microbios cuya presencia está prohibida en estos productos. (Ratajczak, et al., 2015)

Ivonne Silva y Franyi Vargas, en su tesis para optar al título de Licenciado Químico Farmacéutico, con título “Estudio microbiológico de tres medicamentos comercializados ambulatoriamente en la ciudad de Metagalpa en Enero 2017”, analizaron el recuento de bacterias aerobias mesófilas y de hongos y levaduras en sus muestras de estudio. En éste se encontró que la cuantificación de las bacterias aerobias mesófilas fue de más de 300 Unidades formadoras de colonias (UFC) por gramo de muestra. Y, en la cuantificación de hongos y levaduras se encontró en la muestra 1: 74 UFC/g en la 2, 60 UFC/G y en la 3, 72 UFC/g. Identificando que en las muestras 1 y 2 existía presencia de *S.aureus*, concluyendo que estos productos no cumplen con la calidad microbiológica aceptable.

Calidad microbiológica de medicamentos no obligatoriamente estériles comercializados en las canastas de los mercados en la ciudad de León, trabajo de graduación elaborado por Eliane Argüello y Rafaela Arteaga en 2012. En la misma se determinó la calidad microbiológica de 6 muestras de medicamentos. De éstas, 2 no cumplen con las especificaciones ya que sobrepasan los límites de UFC/ml referidos en las farmacopeas, tanto de bacterias aerobias mesófilas como hongos y levaduras. Concluyendo que 2 muestras presentan un riesgo para la salud del consumidor en caso de ser ingerido recomendando que no se compre en las canastas de los mercados.

## 2.2. JUSTIFICACIÓN

Dentro de los mercados, como lo es el Mercado Central de la zona 1 de Guatemala, se pueden encontrar vendedores ambulantes que ofrecen productos para curar varias enfermedades. Venden pomadas y otras formas farmacéuticas las cuales aseguran contener principios activos como los que se extraen del *Cannabis sativa*, alcanfor, *Eucalyptus globulus*, entre otros. (Villalobos, 2013) Estos productos son comercializados sin registro sanitario, y son almacenados sin ningún cuidado, lo que puede llevar a la contaminación del mismo.

A lo largo de los años se ha tomado este problema como tema relevante ya que, ante las Asambleas Mundiales de la Salud, como la llevada a cabo en 1988, se solicitó que la Organización Mundial de la Salud diera inicio a programas para la prevención y detección de medicamentos elaborados con ingredientes subestándar o adulterados que no se ajustan a las normas de calidad exigidas, incluyendo la microbiológica, para ponerles un alto. (PAHO, s.f) A pesar de que se establecieron ciertas estrategias mundialmente, no se ha llegado a su fin en la totalidad, incluyendo en Guatemala. Este estudio pretende aportar información para que se controle este problema.

Las personas que frecuentan mercados se encuentran con una variedad de productos que dicen curar síntomas de ciertas afecciones, sin tener idea de lo que en verdad contiene, de que puedan ser posibles sustancias sin ningún tipo de principio activo, que no cuentan con un registro sanitario, o que debido al lugar donde los están vendiendo, contengan microorganismos que puedan ser dañinos para su salud. (Villalobos, 2013) Las autoridades sanitarias deben conocer acerca de la distribución de estos productos al público para controlar su comercialización en Guatemala y así beneficiar la salud de la población.

Es una necesidad para toda la población que todos los productos que se comercializan cumplan con lo que manda la regulación. Es de vital importancia implementar, en Guatemala, un control total de estos productos ya que la mayoría de ellos no cuentan con un registro sanitario y pueden no cumplir los regímenes de calidad llegando a dañar la salud de quien lo

utiliza. Sería de utilidad científica y autoritaria conocer este problema para controlar de mejor manera lo que se vende a los ciudadanos del país.

Por lo anterior, este estudio propone el desarrollar un análisis microbiológico de muestras por triplicado de 3 productos que se comercializan como “medicamentos” en el Mercado Central de la Ciudad de Guatemala. Utilizando como referencia el RTCA 11.03.56:09 se identificará y se llevará a cabo un recuento microbiano, de los siguientes microorganismos: *Escherichia coli*, *S.aureus*, *Salmonella spp.* y *P.aeruginosa*, y así verificar, en caso de estar presente la bacteria, que cumpla con los límites microbiológicos establecidos.

### 2.3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Los productos que se comercializan como “medicamentos” en el Mercado Central de la Ciudad de Guatemala cumplen con los requerimientos microbiológicos establecidos por el RTCA 11.03.56:09?

### 2.4. ALCANCES Y LÍMITES

**Alcances:** se analizará la calidad microbiológica de tres muestras de productos que se comercializan como “medicamentos” en el Mercado Central de la Ciudad de Guatemala, esto por medio de lo dictado en el RTCA 11.03.56:09, realizando así un recuento microbiano y la identificación de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.* y *Pseudomonas aeruginosa*. Así como de los hongos y levaduras.

**Limites:** no existen limitaciones

## 3 MARCO TEÓRICO

### 3.1. Calidad microbiológica de productos farmacéuticos

#### 3.1.1 Análisis microbiológico en la industria farmacéutica

A pesar de que existen ciertos microorganismos que son de interés en la industria farmacéutica para desarrollo de vacunas o productos biológicos, los mismos por tener la capacidad de adaptación al medio, una rápida reproducción cuando las condiciones se lo permiten y se encuentran distribuidos en la naturaleza, pueden llegar a tener contacto con el proceso de fabricación de un producto farmacéutico produciendo en este un efecto de contaminación (Nájera, Pérez, 2019).

Un análisis microbiológico en la industria farmacéutica es un proceso que se realiza con el objetivo de verificar si un producto farmacéutico está contaminado por la presencia de microorganismos que pueden ser potencialmente patógenos y por lo tanto, conllevar riesgo para la salud del consumidor (Cerra et al., 2013).

El control de microorganismos debe verificarse en cualquier tipo de forma farmacéutica, ya sean comprimidos, polvos orales, tópicos, ungüentos, supositorios, entre otros. Esto para asegurar que no cuentan con una contaminación microbiológica que pueda dañar al paciente (Daste, 2015).

La finalidad de este proceso radica en evitar que los microorganismos alcancen el producto final, para esto se requiere de un control del ambiente durante la producción así como el uso de barreras físicas. Se busca evitar la reproducción microbiana y para ello en los productos se añaden preservativos como excipiente para proteger la forma farmacéutica manufacturada. También, en caso que se logren sobrepasar estos controles, como tratamiento final se tiene la destrucción de los microbios mediante esterilización. Todo esto para asegurar la inocuidad del producto final (Nájera, Pérez, 2019).

### 3.1.2 Principales fuentes de contaminación en productos farmacéuticos

#### ***Materia prima***

Para la manufactura de productos farmacéuticos, aparte del principio activo se emplean también como materia prima algunos excipientes, los cuales pueden ser de origen natural como sintético. El control microbiológico de las materias primas es parte importante para cumplir las buenas prácticas dentro de la industria farmacéutica. Tanto los métodos que se utilizan como los resultados que se obtienen en el proceso de producción como en el producto terminado deben cumplir con los estándares establecidos por farmacopeas.

Dentro de las principales materias primas que se utilizan es el agua. La cantidad y el nivel de contaminantes o impurezas en agua para usos farmacéuticos depende del uso que se le vaya a dar. Los estándares para la calidad del agua son similares entre las distintas farmacopeas. El proceso de purificación de agua adoptado por las industrias debe ser capaz de proporcionar agua con los parámetros de calidad establecidos ya que si no se estaría utilizando agua contaminada para la fabricación de los productos farmacéuticos. Cabe mencionar que aun cuando el agua cumple con los parámetros de calidad como materia prima, la misma puede contener impurezas al tener ya el producto finalizado. Por ello es importante tomarlo en cuenta al inicio como al final del proceso (Bohrer, 2012).

#### ***Equipos y utensilios***

En el proceso de fabricación de cualquier producto farmacéutico es necesario el uso de equipo y utensilios que deben estar limpios para su uso. La verificación de

limpieza es un paso crítico para eliminar o reducir contaminación inaceptable de un producto como resultado de una mala o ineficiente limpieza en las superficies e interior del equipo.

A pesar de que la limpieza de los equipos es parte de los requerimientos dentro de la producción, las consecuencias de una mala limpieza pueden llevar a la contaminación cruzada con ingredientes farmacéuticos activos de procesos anteriores que pueden afectar al paciente en el nuevo producto.

Por ello la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) ha establecido una revisión sobre la validación de limpieza que hace énfasis en que los residuos que queden en la superficie de los equipos luego de realizar la limpieza correspondiente deben estar dentro de los niveles predeterminados permisibles (López, Pierre, 2005).

Así mismo, los envases que se utilicen para el producto finalizado, por ejemplo, en el caso que sea de vidrio, deben cumplir con ciertas especificaciones para evitar la presencia de ciertos componentes presentes en la estructura del vidrio. También, el envase debe ser el adecuado para el tipo de formulación que se utilizará, así se evitan agravios, contaminación y daños a la forma farmacéutica (Bohrer, 2012).

### ***Ambiente***

El ambiente donde se manufacturan los productos farmacéuticos puede ser uno de los factores donde se encuentren microorganismos que podrían contaminar el producto. El aire conlleva en sí muchas materias, tanto orgánicas como inorgánicas, y estos pueden ser contaminantes potenciales en el momento de la fabricación. Para evitar la contaminación del aire se requiere que dentro de la industria se diseñen esclusas de aire apropiadas, los diferenciales de presión y los

sistemas de extracción de aire. Todo esto para evitar que por medio del aire se propaguen microorganismos que podrían llegar a dañar la forma farmacéutica (Mathia, 2012).

### ***Personal***

La mayoría de las partículas que acarrean microbios en el aire de la sala donde se manufacturan productos provienen del personal. Las personas arrojan aproximadamente  $10^9$  células de la piel por día, estas células de piel son encontradas en la sala limpia como células completas o como fragmentos. Es importante tomar esto en cuenta ya que una proporción de estas células contienen microorganismos y el personal puede dispersarlo a través de la sala por medio de sus manos o de su ropa (Whyte, Eaton, 2004).

Los seres humanos tienen consigo mismos flora normal como lo puede ser *S.aureus*, siendo la principal fuente de contaminación cruzada a lo largo de la manufacturación de productos farmacéuticos. Esta contaminación tiene implicaciones clínicas ya que puede ser la manera de introducir toxinas bacterianas y patógenos en los medicamentos. Esto ha sido reportado ya que se han visto casos de sepsis de *S.aureus* en pacientes. Es por ello que en las industrias es clave contar con las buenas prácticas de manufactura las cuales establece que los trabajadores deben contar con ropa especial antes de entrar al área de producción. Así mismo, el uso de alcohol en manos y el lavado de estas es requerido; el departamento de control de calidad toma muestras de las manos para cultivo y así poder tener un mejor control (Mathia, 2012).

### 3.1.3 Clasificación de microorganismos

#### ***Bacterias potencialmente patógenas***

##### *Escherichia coli*

Es la especie que forma parte de la familia de *Enterobacteriaceae*. Son bacilos

anaerobios facultativos Gram negativos, no esporulados. Son móviles ya que contienen flagelos peritricos, y tienen un tamaño aproximado de 0.5  $\mu$  de ancho \*3  $\mu$  largo. Forman parte de las causas más frecuentes de infecciones bacterianas en humanos y en animales, tales como la enteritis, infección urinaria, septicemia y otras infecciones clínicas (Rodríguez, 2002).

Una de las cepas más graves es la *E. coli* productora de toxina Shiga, la cual puede llegar a producir enfermedades graves a través del consumo de alimentos contaminados. *E. coli* productora de toxina Shiga se destruye cuando se alcanzan temperaturas de 70 °C o más. *E. coli* O157 es el serotipo de la productora de toxina Shiga la cual tiene mayor impacto en la salud pública (WHO, 2018).

#### *Salmonella spp.*

La Salmonella es un bacilo Gram negativo, parte de la familia de *Enterobacteriaceae*. Son anaerobios facultativos y son móviles gracias a la presencia de flagelos peritricos. La consecuencia clínica de esta bacteria radica en la infección que la misma puede generar en la persona que la contraiga, dando como resultado en salmonelosis. Esto genera en la persona una gastroenteritis con diarrea, dolor abdominal, fiebre, dolor de cabeza, fatiga, somnolencia. En otros casos puede ser la causante de bacteremia y otras infecciones alrededor del cuerpo (Ministerio de la protección social, 2011).

Este género se divide en dos especies siendo una de ellas la *Salmonella entérica* y la otra, *Salmonella bongori*. Éstos tienen serotipos los cuales han mostrado ser responsables de causar fiebres entéricas, que también se denominan fiebre tifoidea o paratifoidea. Para evitar estas afecciones, se puede llevar la muerte de la Salmonella mediante un proceso de congelación, pero no es del todo garantizada (Ministerio de la protección social, 2011).

### *Pseudomona aeruginosa*

Es un bacilo Gram negativo aerobio con flagelos polares que le permiten ser móvil, es parte de la familia de *Pseudomonadaceae*. Muestra ser muy versátil ya que es capaz de tolerar condiciones bajas de oxígeno, bajos niveles de nutrientes y logra crecer en temperaturas de 4 a 42°C. Estas propiedades que posee le permiten adherirse en superficies de un hospital, o sobrevivir en equipos. Esto puede generar infecciones en pacientes que se expongan a esta bacteria (Ochoa, et al., 2013).

Según se ha demostrado en varios estudios, de las infecciones bacterianas un estimado del 3 al 5% de ellas y del 28 al 38% de las bacteriemias son causadas por *P. aeruginosa*. Se considera como un patógeno oportunista ya que puede causar daño en ciertas ocasiones, específicamente en personas que son inmunocomprometidas, esto porque puede disminuir mecanismos inmunitarios. (Valderrama, et al., 2016) La inactivación se puede realizar con calor húmedo a 121°C o calor seco en un rango de temperatura de 170°C a 150°C (INSST, 2022).

### *Staphylococcus aureus*

Esta especie, cuya familia es *Staphylococcaceae*, se conforma por cocos Gram positivos que tienen un diámetro aproximado de 0.5 a 1.5 µm los cuales se ven agrupados formando una estructura como racimo de uvas. Estas bacterias no son móviles y no son esporuladas y son anaerobias facultativas (Cervantes, García, Salazar, 2014). Se puede desarrollar entre 7°C a 47.8°C, siendo su óptimo crecimiento a una temperatura de 35°C (Betelgeux, 2015).

*S. aureus* es de los patógenos más reconocidos a nivel mundial, es una bacteria oportunista que es parte de la microbiota en la piel humana. A pesar de que las personas o entre el 20-50% de la población mundial sea portadora de esta bacteria, puede generar enfermedad cuando las barreras mecánicas se rompen y alcanza los tejidos profundos. Las distintas cepas de *S. aureus* pueden producir toxinas, cápsulas polisacáridas y otros

mecanismos que le facilitan evadir los sistemas de defensa de la persona (Cervantes, García, Salazar, 2014). Se estima eliminar la bacteria con tratamiento térmico superior a 45°C, sin embargo, han mostrado ser termorresistentes y no se destruyen fácilmente (Elika, 2022).

### ***Hongos y levaduras***

En la actualidad, se utiliza el término hongo para designar a los organismos eucariotas, que son portadores de esporas y que se producen sexual y asexualmente. (Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, 2012) Aunque existe una amplia diversidad dentro de los hongos, existen varios que son potencialmente patógenos, causando enfermedades a su hospedero, hasta pudiendo provocar muerte prematura (Manzo, et al., 2005).

Las levaduras son un grupo de hongos unicelulares. Dentro de los hongos patógenos en humanos existen cerca de 200 especies que han sido reconocidas, donde alrededor de 30 son levaduras de interés médico. La incidencia de casos de enfermedades con relación a hongos/levaduras ha aumentado, por ello es importante prestarle atención (Mendoza, M., 2005).

#### 3.1.4 Riesgos para la salud

##### *Escherichia coli.*

Esta bacteria coloniza el intestino del hombre unas horas luego de ser nacido siendo así un microorganismo de la microbiota normal, sin embargo, existen cepas que pueden llegar a ser patógenas y causar daño clínico siendo la más común diarrea. (Rodríguez, 2002) Puede causar una diarrea hemorrágica y en ocasiones, insuficiencia renal o en el peor de los casos la muerte. Dentro de otros síntomas que genera son náuseas, cólicos abdominales, cansancio y fiebre. Cabe mencionar que afecta mayormente a niños y adultos con sistema inmunitario deficiente (Medlineplus, 2021).

### *Salmonella spp.*

Las infecciones por *Salmonella spp.* poseen gran relevancia sobre la salud. Varía dependiendo del tipo de *Salmonella* que se contraiga pero la fiebre tifoidea causada por *S. typhi* y *S. paratyphi* conducen a condiciones graves y potencialmente mortales. (Alfaro, 2018) Así mismo, está asociada a la enfermedad diarreica aguda la cual es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en lactantes, niños y personas mayores. También, en Asia, África y Latinoamérica es principal causante de infecciones agudas del tracto gastrointestinal (Durango, Arrieta, Mattar, 2004).

### *Pseudomona aeruginosa.*

En el grupo de las infecciones nosocomiales más frecuentes que se asocian a bacterias se puede encontrar a *Pseudomona aeruginosa*. Es reconocida por afectar a pacientes inmunosuprimidos. Sus efectos son en el tracto respiratorio, así como puede causar también infecciones corneales, urinarias y queratitis. La bacteria posee un sistema de secreción de toxinas que pueden llegar a inducir apoptosis. (Paz, et al., 2019) Por otra parte, puede llegar a producir endocarditis e infecciones sistémicas de la piel y los tejidos blandos. Esto trae como consecuencia la creación de úlceras que pueden ser difíciles de tratar (March, 2013).

### *Staphylococcus aureus.*

Las infecciones causadas por esta bacteria radican en problemas en la piel hasta afecciones que pueden poner en riesgo la vida de la persona si en dado caso la bacteria invade el organismo e ingresa en el torrente sanguíneo, artículos u otros órganos como los pulmones. Los síntomas varían dependiendo de dónde esté la infección pero en la piel pueden desencadenar la aparición de forpunculos, impétigo. También puede causa bacteriemia, síndrome del shock tóxico debido a toxinas y artritis séptica (Mayoclinic, 2022).

## *Hongos y levaduras*

Existen varias infecciones relacionadas a los hongos y levaduras. Dentro de las más comunes la candidosis y la aspergilosis. La primera es una afección cutánea, consecuencia de hongos, y la segunda genera una infección que generalmente afecta las vías aéreas inferiores, causada por la inhalación de esporas del hongo. Igualmente, existen hongos responsables de onicomycosis, una enfermedad que se da en las uñas, con un fuerte impacto en la salud del paciente (Ballesté, et al., 2003).

### 3.1.5 Estándares de inocuidad de los productos farmacéuticos

#### ***Base legal***

En Guatemala, se utiliza el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) como documento de referencia que tiene como fin implementar prácticas de higiene y operación durante la industrialización de productos para garantizar a los consumidores que son inocuos y de calidad (Agexport, 2015). Se utiliza, entonces, para analizar la cantidad de microorganismos límite que pueden estar presentes en un producto farmacéutico.

#### ***Rangos de aceptación de microorganismos***

**Cuadro 1.** *Especificaciones de límites microbianos para productos farmacéuticos, productos naturales medicinales para uso humano. (RTCA 11.03.56:09)*

<b>Producto natural</b>	<b>Recuento total de aerobios viables (ufc/g o cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Recuento total de hongos y levaduras (ufc/g o cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Recuento total de entero bacterias (ufc/g o cm<sup>3</sup>)</b>
<b>Preparación de administración oral</b>	$\leq 10^4$	$\leq 10^2$	$\leq 10^2$
<b>Preparación al que se agrega agua a temperatura ambiente antes de su uso</b>	$\leq 10^5$	$\leq 10^4$	$\leq 10^3$

Preparación al que se agrega agua hirviendo antes de su uso	$\leq 10^7$	$\leq 10^5$	-
Preparaciones de administración tópica	$\leq 10^2$	$\leq 10^2$	$\leq 10^1$

Nota: Elaboración propia.

**Cuadro 2.** Especificaciones de presencia de microorganismos patógenos para productos farmacéuticos, productos naturales medicinales para uso humano. (RTCA 11.03.56:09)

Producto natural	<i>S.aureus</i>	<i>E. Coli</i>	<i>P. Aeruginosa</i>	<i>Salmonella sp.</i>
Preparación de administración oral	Ausente	Ausente	-	Ausente
Preparación al que se agrega agua a temperatura ambiente antes de su uso	-	Ausente	-	Ausente
Preparación al que se agrega agua hirviendo antes de su uso	-	Ausente	-	-
Preparaciones de administración tópica	Ausente	-	Ausente	-

Nota: Elaboración propia.

### 3.2. Registro sanitario de productos farmacéuticos

#### 3.2.1 Problemática de productos que no poseen registro sanitario

A partir de la aparición de condiciones causadas por medicamentos como lo fue el caso de la Talidomida que se utilizó para tratar las náuseas durante el embarazo, pero resultó

generar discapacidades en bebés, se ha concientizado más la regulación de medicamentos a nivel mundial (Lumpkin, et al., 2012).

Existe una fuerte relación entre la salud pública y el mercado de medicinas no regulados. Esto ya que algunas medicinas sobrepasan la capacidad económica que muchas personas tienen y por ello estas optan por opciones medicinales con menor precio, aunque las mismas no cuenten con un registro sanitario. La sociedad requiere de medicamentos nuevos y accesibles que contribuyan en la salud del paciente. Esto genera ciertos retos para las entidades regulatorias en el siglo XXI, dos importantes son:

- a. Contribuir a la sociedad para comprender las complejidades y las implicaciones de costos del desarrollo y autorización de productos farmacéuticos.
- b. Enriquecer la relevancia de lo que hacen tanto individual como colectivamente para promover la salud pública de manera mundial (Lumpkin, et al., 2012).

Así mismo, se genera una problemática mayor en el caso de medicamentos sin registro sanitario cuando los mismos pueden ser dañinos para quien los consume. Los fármacos no aprobados pueden causar un mal en las personas debido a ineffectividad, contaminaciones químicas o biológicas o, una mala dosificación. Una de las tareas principales de las autoridades de salud es identificar y obligar la regulación de estos medicamentos (Pullirsch, et al., 2014).

En países en vías de desarrollo, como lo es Guatemala, es debido a razones económicas y a la falta de instalaciones de laboratorios adecuados que la población tiene acceso a medicamentos no registrados. La comercialización no va acompañada de información adecuada sobre los medicamentos ya sea dirigida al médico o al consumidor. En estos casos, los gobiernos deberían de implementar planes y estrategias para controlar estrictamente la venta de fármacos de cualquier tipo, así como introducir una educación sanitaria básica para fomentar un conocimiento esencial de la compra y uso de medicamentos, sobre todo en el área pública (Jayasena, 1985).

### 3.2.2 Obtención del registro sanitario en Guatemala

#### ***Requisitos***

Según la página web del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala (MSPAS, s.f), para solicitar el registro sanitario se debe tomar en cuenta lo siguiente:

- a. Pagar el arancel correspondiente: el precio para la obtención del registro sanitario, el cual corresponde a un monto de Q130.
- b. Llenar y presentar formulario F-AS-f-04, o F-AS-f-17 en caso sea un producto natural medicinal (fito y zoterapeuticos o similares) y los requisitos solicitados en la Ventanilla del Ministerio de Salud. El formulario consta de 5 páginas que se pueden extender a más. Este se divide en:
  - c. Tipificación de trámite: aquí se expone la información relacionada a la fecha de presentación del trámite, origen del medicamento, ente que lo registra, la modalidad de la fabricación, el timbre farmacéutico y la información con carácter confidencial.
  - d. Identidad técnica: hace referencia a información acerca del producto como el nombre, tipo, vía de administración, envase, vida útil en meses, entre otras características más.
  - e. Identidad administrativa: aquí se incluye información acerca del fabricante como el nombre, el país, teléfonos, dirección entre otros. También se pide no. de licencia sanitaria, la cual debe obtenerse con anterioridad y en el caso que sea para un laboratorio que produzca productos naturales medicinales el precio es de Q500.
  - f. Ampliación de información/Aclaraciones: si en dado caso fuera necesario agregar alguna.
  - g. Profesional químico farmacéutico responsable: se refiere a información del

profesional en cuestión.

- h. Firmas y sellos: donde también lo lleva el profesional químico farmacéutico responsable.
- i. Dictamen final: en este apartado se da a conocer si el trámite es aprobado o no y si lo es se da el número de registro asignado y la firma y sello.
- j. Documentación que acompañan la solicitud: se muestra un listado del resto de los documentos que se deben presentar de acuerdo con el tipo de fármaco que se desea registrar.

Toda esta información al ser un producto nuevo debe ir en un fólter color amarillo y las páginas deben ir foliadas como corresponde.

El registro sanitario tiene vigencia de 5 años. Así mismo, se debe pagar un certificado de reconocimiento mutuo de medicamentos el cual es un pago anual. Este tiene un costo de Q750.

### ***Renovación y actualización del Registro Sanitario***

Para renovar el expediente luego de los 5 años que tuvo vigencia se necesita tomar en cuenta lo siguiente:

- Pagar el arancel correspondiente: Para una renovación el pago es de Q150.
- Presentar formulario F-AS-f-05 y los requisitos solicitados en la Ventanilla del Ministerio de Salud. El formulario consta de 3 páginas que se dividen en:
  - Tipificación de trámite
  - Identidad técnica
  - Identidad administrativa
  - Observaciones
  - Profesional Químico farmacéutico responsable
  - Dictamen final
  - Documentos que acompañan la solicitud: En este apartado se listan el resto de los documentos a presentar dependiendo del tipo de fármaco. Se debe tomar en cuenta si el producto a renovar no conlleva cambios de ningún tipo, si en dado caso si hay cambios se deben adjuntar otros documentos si es nacional y otros si es extranjero, los cuales mencionan ahí mismo. (MSPAS, s.f)

En caso de que el Ministerio de Salud lo solicite o que se haya realizado una modificación al medicamento de formulación o de cualquier otro tipo, se debe realizar una actualización de la información. El procedimiento para actualizarlo es el siguiente:

- Pagar el arancel correspondiente: Para la actualización del expediente de registro sanitario se paga un monto de Q50. Cabe resaltar que el pago del arancel corresponde a cada modificación solicitada.
- Presentar formulario F-AS-f-09 y los requisitos solicitados en la Ventanilla del Ministerio de Salud: Este formulario cuenta con 4 páginas donde en la primera página se hace un listado de los posibles cambios y si uno aplica se debe colocar su respectiva autorización. También se deben dar a conocer las notificaciones a la Autoridad Reguladora. La página 2, 3 y 4 hacen referencia a las documentaciones que se deben presentar dependiendo del/los cambios realizados (MSPAS, s.f.).

En la misma página web donde se encuentra esta información se tienen listados de apoyo para cumplir con un registro sanitario completo. Estos 5 listados son clasificados en:

1. L-AS-L-001: Listado de calidad de muestras a presentar para registro sanitario de referencia de productos farmacéuticos
2. L-AS-L-002: Listado de cantidad de estándares a presentar para registro sanitario de referencia de productos farmacéuticos
3. F-AS-o-01: Listado de formas farmacéuticas
4. F-AS-o-02: Listado de grupos terapéuticos
5. F-AS-o-03: Listado de vías de administración

Y también, se encuentra un documento con los criterios para la evaluación de productos medicinales para venta libre (MSPAS, s.f.)

### 3.3 Medicamentos con materia prima adulterada

Un laboratorio farmacéutico llamado Popular Pharmaceuticals Ltd, fabricó cápsulas

genéricas para tratar la leishmaniasis visceral, creando así un medicamento conocido como miltefosina. Sin embargo, se confirmó que no contienen un principio activo. Esto se demostró debido a una investigación realizada con el fin de analizar por qué los pacientes que lo consumían no respondían al tratamiento. Esto llevó como consecuencia la sensibilización del tema de medicamentos con materia prima adulterada ya que es un desastre humanitario que a las personas más pobres se les estaba recetando un medicamento adulterado sin efecto para una enfermedad mortal. (Senior, 2008)

En un estudio realizado en Mongolia demostró que de 1770 muestras de medicamentos que se venden a nivel urbano y rural, 179 contenían ingredientes no aceptables. El predominio de medicinas adulteradas producidas a nivel local era mayor a equivalentes importados. (Khurelbat, et al., 2020) Algunos de los problemas que hay con estos medicamentos, los cuales representan una décima parte de las medicinas disponibles en los países de ingresos bajos y medios (Olliaro, et al., 2019) son: Mayor o menor concentración que la que se requiere, llenado irregular, contaminación, mal etiquetado, problemas con principios activos y excipientes, estabilidad pobre, problemas de empaque y perfiles de disolución insatisfactorios. (Caudron, et al., 2008)

Por otra parte, es importante que los profesionales de la salud conozcan la problemática que generan estos medicamentos. No solo para educar a los pacientes si no para en los casos que se requiera, reportarlo. En Inglaterra han iniciado con esta estrategia, sin embargo, en un estudio realizado en el Hospital Infantil Derbyshire de Derby, se demostró que de 108 profesionales de la salud trabajando en este establecimiento solo el 27% consideró la posibilidad de errores en manufactura de medicamentos y solo el 5% conocía el sistema de reporte de medicinas defectuosas. (Almuzaini, et al., 2015)

Así mismo, no hay suficiente información acerca de la alta circulación de los productos adulterados en países subdesarrollados demostrando que son más propensos a enfrentar mayores problemas por la inadecuada regulación y el incumplimiento de parte de las industrias farmacéuticas a las buenas prácticas de manufactura dictadas por la Organización Mundial de la Salud. (Senior, 2008)

## 4 MARCO METODOLÓGICO

### 4.1. OBJETIVOS

#### **Objetivos generales**

- a. Evaluar la calidad microbiológica de 3 productos que se comercializan como “medicamentos” en el mercado central de la ciudad de Guatemala y no poseen registro sanitario.
- b. Exponer la importancia de que un producto farmacéutico contenga registro sanitario y que cumpla con los rangos de aceptación de microorganismos para evitar daños en la salud.

#### **Objetivos específicos**

- a. Identificar la presencia de microorganismos en las muestras analizadas.
- b. Cuantificar cada uno de los microorganismos presentes en las muestras.
- c. Determinar el riesgo para la salud que conlleva el uso de los productos estudiados.
- d. Verificar si los productos que se comercializan y que son parte de este estudio están registrados.

## 4.2. HIPÓTESIS

### *Hipótesis de investigación (Hi)*

- Existe presencia de microorganismos que cumplen con los límites según la literatura en 3 productos comercializados en el Mercado Central de la zona 1 de Guatemala.

### *Hipótesis nula (Ho)*

- No existe presencia de microorganismos en 3 productos comercializados en el Mercado Central de la zona 1 de Guatemala.

## 4.3. Variables

**Cuadro 3.** *Definición de variables para la investigación*

<b>Definición de variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>
<b>Bacterias, hongos y levaduras potencialmente patógenos.</b>	Bacterias, hongos y levaduras que pueden causar enfermedades infecciosas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>E. Coli</i></li> <li>• <i>S. Aureus</i></li> <li>• <i>Salmonella spp.</i></li> <li>• <i>P. Aeruginosa</i></li> <li>• Hongos y levaduras</li> </ul>
<b>Rangos establecidos de microorganismos aceptables</b>	Rangos de la cantidad de unidades formadoras de colonias que se aceptan según el tipo de producto farmacéutico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral: <math>\leq 10^2</math></li> <li>• Se agrega agua a temperatura ambiente antes de su uso: <math>\leq 10^4</math></li> <li>• Se agrega agua a temperatura hirviendo antes de su uso: <math>\leq 10^5</math></li> <li>• Tópico: <math>\leq 10^2</math></li> </ul>

#### 4.4. POBLACIÓN Y MUESTRA

##### **Población**

- Productos comercializados en el mercado central de la zona 1 de Guatemala sin poseer registro sanitario.

##### **Muestra**

- Tres muestras de productos comercializados en el mercado central de la zona 1 de Guatemala sin poseer registro sanitario, analizando cada uno por triplicado.

#### 4.5. PROCEDIMIENTO

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica relacionada al tema de registro sanitario, microbiología y productos farmacéuticos. Para ello se consultó la biblioteca digital de la Universidad del Valle de Guatemala, accediendo al repositorio institucional, a Wiley online library y a Ebsco Books/Host, teniendo así acceso a 30 artículos científicos que brindaron información relevante de los temas en cuestión.

Posteriormente, se elaboró el plan de investigación, en conjunto con la Lcda. Christa Conteras. Esto permitió organizar la cantidad de trabajo en un periodo determinado, lo cual en este caso fue de 5 meses, para así llevar un cronograma que permita efectuar la investigación.

Para la recolección de muestras se acudió al Mercado Central de la zona 1 de Guatemala para adquirir 3 productos los cuales son conocidos por los siguientes nombres: *Mariguanol*, *Matahongos* (Bálsamo de curamil), *Ovarin* (rompe quistes). Esto tomando en cuenta ciertos requerimientos para el manejo de muestras de uso microbiológico, los cuales son:

- Evitar la contaminación de las muestras a partir de su adquisición hasta el momento en que van a ser utilizados para su prueba. (TCM, 2021)

- No abrir los envases antes de estar en el laboratorio para que no se contamine con el medio ambiente
- Colocar los productos en una bolsa de plástico correctamente identificada y sellada.

Luego, en el laboratorio, se procedió a analizar las muestras de la siguiente manera:

### ***Extracción de muestra***

El procedimiento se realizó en el laboratorio de bioquímica de la Universidad del Valle de Guatemala, en dónde como paso principal se procedió a se desinfectó previamente al igual que las bolsas plásticas donde venía el producto farmacéutico, esto utilizando alcohol etílico al 70%.

Se rotularon las muestras correspondientes: OV si era muestra de Ovarin, Marig si era muestra de Mariguanol y BC si era muestra de Bálsamo de curamil. A cada una se le agregó 1,2,3 según la repetición que fuera. Se evitó cualquier tipo de contacto con la muestra para evitar contaminaciones terciarias. Se trabajó en condiciones asépticas y bajo una campana de flujo laminar ubicada en el laboratorio.

### ***Diluciones y enriquecimientos para las muestras***

Dilución con agua estéril:

Se tomó agua destilada y se colocó en la autoclave para esterilizarla. Posteriormente, Se preparó una dilución de 1:10 a 1:100,000 de muestra con el agua estéril. Se utilizaron microtubos de 2ml por lo que, al ser este el total, con ayuda de micropipetas se obtuvieron 1,800 microlitros de agua estéril y 200 microlitros de muestra (0.2g). Esto se realizó con por triplicado con cada una de las muestras.

#### 4.5.3 Recuento total de microorganismos mesófilos aeróbicos

Se produjo el agar PCA siguiendo las instrucciones del fabricante, pesando la cantidad establecida en 1 litro de agua destilada. Se llevó al autoclave y, bajo la campana del flujo laminar, se añadió el medio (15-20ml) a cajas petri previamente rotuladas, se agitó en movimientos circulares hasta que quedara homogéneo. Se dejó solidificar sobre la superficie plana de la campana, se invirtieron las placas y se guardaron para luego ser utilizadas. (Pinto, 2021)

Con ayuda de una micropipeta, se pipeteó en una caja petri con agar PCA 100 microlitros de la dilución 1:10 de cada muestra, se esparció con espátula estéril y se cerró la placa. Esto se realizó con cada una de las diluciones hasta llegar a la 1:100000, 3 veces por cada muestra. Luego, se colocó Parafilm para sellar correctamente la caja y se llevó a incubar 35 °C ±1°C por 24hrs.

Interpretación de resultados: El valor promedio del número de unidades formadoras de colonias por gramo de muestra (UFC/g) se obtiene multiplicando el número de colonias contadas en cada dilución por el factor de dilución que corresponde.

$$N = C * D$$

Donde:

N= Unidades formadoras de colonias por gramo de muestra

C=Número de colonias

D= Factor de dilución

\*Se llevó a cabo este procedimiento para cada muestra y placa correspondiente.

## ***Identificación***

### ***Identificación Escherichia Coli***

Se produjo el agar Chromocult siguiendo las instrucciones del fabricante, pesando la cantidad establecida en 1 litro de agua destilada. Se llevó al autoclave y, bajo la campana del flujo laminar, se añadió el medio (15-20ml) a cajas petri previamente rotuladas, se agitó en movimientos circulares hasta que quedara homogéneo. Se dejó solidificar sobre la superficie plana de la campana, se invirtieron las placas y se guardaron para luego ser utilizadas. (Pinto, 2021)

Con ayuda de una micropipeta, se pipeteó en una caja petri con agar Chromocult 100 microlitros de la dilución 1:10 de cada muestra, se esparció con espátula estéril y se cerró la placa. Esto se realizó con cada una de las diluciones hasta llegar a la 1:100000, 3 veces por cada muestra. Luego, se colocó parafilm para sellar correctamente la caja y se llevó a incubar 35 °C ±1°C por 24hrs.

Posteriormente a las 24 hrs de incubación, se evaluó la presencia o ausencia de colonias de *E. Coli* que si estaban presentes, se tornaron a color azul oscuro o violeta. (Pinto, 2021)

### ***Identificación Pseudomonas aeruginosa***

Se produjo el agar Cetrimide siguiendo las instrucciones del fabricante, pesando la cantidad establecida en 1 litro de agua destilada. Se llevó al autoclave y, bajo la campana del flujo laminar, se añadió el medio (15-20ml) a cajas petri previamente rotuladas, se agitó en movimientos circulares hasta que quedara homogéneo. Se dejó solidificar sobre la superficie plana de la campana, se invirtieron las placas y se guardaron para luego ser utilizadas. (Pinto, 2021)

Con ayuda de una micropipeta, se pipeteó en una caja petri con agar Cetrimida, 100 microlitros de la dilución 1:10 de cada muestra, se esparció con espátula estéril y se cerró la

placa. Esto se realizó con cada una de las diluciones hasta llegar a la 1:100000, 3 veces por cada muestra. Luego, se colocó parafilm para sellar correctamente la caja y se llevó a incubar  $35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  por 24hrs.

Posteriormente a las 24 hrs de incubación, se evaluó la presencia o ausencia de colonias de *P.aeruginosa* que, de estar presentes, se observarían colonias de color amarillo verdoso y al ser sometidas a luz UV, mostrarían fluorescencia confirmando la presencia de la bacteria. que se podían confirmar por medio de fluorescencia. (Pinto, 2021)

### ***Identificación de Staphylococcus aureus***

Se produjo el agar Manitol-sal siguiendo las instrucciones del fabricante, pesando la cantidad establecida en 1 litro de agua destilada. Se llevó al autoclave y, bajo la campana del flujo laminar, se añadió el medio (15-20ml) a cajas petri previamente rotuladas, se agitó en movimientos circulares hasta que quedara homogéneo. Se dejó solidificar sobre la superficie plana de la campana, se invirtieron las placas y se guardaron para luego ser utilizadas. (Pinto, 2021)

Se realizó el mismo procedimiento de pipeteado mencionado anteriormente, solamente que en este caso se colocó en una caja petri con agar Manitol-Sal esparció con espátula estéril y se cerró la placa. Esto se realizó con cada una de las diluciones hasta llegar a la 1:100000, 3 veces por cada muestra. Luego, se colocó parafilm para sellar correctamente la caja y se llevó a incubar  $35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  por 24hrs.

Luego de las 24 horas de incubación, se evaluó la presencia o ausencia de colonias de *S. aureus* que, de estar presentes, se tornaron de color amarillo, debido al cambio de pH producido en el medio. Esto se debe al indicador rojo fenol y también porque *S. aureus* fermenta el manitol. Así se confirma su presencia en la muestra (Pinto, 2021).

### ***Identificación de Salmonella spp.***

Empleando placas petri con agar XLD, obtenidas en Laboratorios Acar, y utilizando una micropipeta, se pipetearon 20 microlitros de la dilución 1:10 de cada muestra, además de que se esparció con espátula estéril y se cerró la placa. Esto se realizó con cada una de las diluciones hasta llegar a la 1:100000, 3 veces por cada muestra. Luego, se colocó parafilm para sellar correctamente la caja y se llevó a incubar a  $35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  por 24hrs.

Se observó si presentaban características de *salmonella*, el agar y las colonias cambian de color a amarillo (Aceituno, 2006). El agar XLD promueve la producción de H<sub>2</sub>S por parte de las especies de *salmonella*; por esto, es prueba presuntiva de su presencia. La lisina que contiene el agar es el indicador selectivo para diferenciar los grupos de *salmonella*, ya que sin ella estos microorganismos fermentarían rápidamente la xilosa, acidificando el medio.

### ***Recuento de hongos y levaduras***

Se produjo el agar Saboraud siguiendo las instrucciones del fabricante, es decir, se pesó la cantidad establecida en 1 litro de agua destilada. Se llevó al autoclave y, bajo la campana del flujo laminar, se añadió el medio (15-20 ml) a cajas petri rotuladas, se agitó en movimientos circulares hasta que quedara homogéneo. Se dejó solidificar sobre la superficie plana de la campana, se invirtieron las placas y se guardaron para luego ser utilizadas (Pinto, 2021).

Con ayuda de una micropipeta, se pipeteó en una caja petri con agar Saboraud 100 microlitros de la dilución 1:10 de cada muestra. Se esparció con esparcidor estéril y se cerró la placa. Esto se realizó con cada una de las diluciones hasta llegar a la 1:100000, 3 veces por cada muestra. Luego, se colocó parafilm para sellar correctamente la caja y se llevó a incubar  $35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  por 72 horas.

Luego, para interpretar los resultados se contaron las colonias presentes en cada una de las placas. Para determinar su presencia, se utilizó la siguiente fórmula:

$$N=C*D$$

N= Unidades formadoras de colonia por gramo de muestra

C= Número de colonias

D= Factor de dilución

Al obtener los resultados se analizaron los mismos y se procedió a la discusión de estos.

#### 4.6. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Experimental no probabilístico de tipo descriptivo: es un diseño pre experimental, donde se analizará las variables de presencia y cantidad de microorganismos en las muestras de productos sin registro sanitario.

#### 4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresaron en tablas para representarlos de manera visual.

## **5 MARCO OPERATIVO**

### **5.1. RECOLECCIÓN Y TRATAMIENTO DE DATOS**

#### Recursos

Esta investigación se llevará a cabo en el laboratorio de Microbiología en conjunto con el departamento de Química Farmacéutica de la Universidad del Valle de Guatemala.

#### Recursos Humanos

Autora: Melissa María Velásquez García

Asesora: Licenciada Christa Contreras Ubedo

Revisor: M.Sc. Darío Virgilio Castillo De León.

#### Recursos materiales

### **REACTIVOS**

Alcohol al 70%

Agua peptonada

Agua estéril

Coagulasa

### **MEDIOS Y CALDOS DE CULTIVO**

Agar Chromocult

Agar PCA

Agar Centrimida  
Agar Manitol Sal  
Agar Saboraud  
Agar XLD  
Agua estéril

## **EQUIPO DE LABORATORIO**

Incubadora a  $35^{\circ}\text{C}\pm 1$   
Balanza analítica  
Refrigeradora  
Micropipetas  
Campana de Flujo Laminar  
Lámpara UV  
Micropipetas

## **OTROS MATERIALES**

Cajas de Petri  
Gradillas  
Esparcidores  
Equipo de protección personal: redecillas, guantes, bata, cubre zapatos, cubre bocas.  
Puntas de Micropipetas de 0-200  $\mu\text{L}$ , 100-1000  $\mu\text{L}$   
Microtubos  
Espátula  
Cinta de testigo  
Papel parafilm  
Computadora con acceso a internet

## 5.2 ASPECTOS ECONÓMICOS

Se necesitarán los recursos económicos del investigador para comprar los productos y para transporte hacia el mercado central de la zona 1 de Guatemala.

## 6 RESULTADOS

**Cuadro 4.** *Determinación total de aerobios mesófilos en el producto Ovarin que se comercializa como “medicamento” en el mercado central.*

	<i>Muestras</i>	<i>Identificación</i>	<i>Recuento total</i>	<i>Criterio según</i>
	<i>*</i>	<i>total de</i>	<i>(UFC /g)</i>	<i>RTCA ≤10<sup>4</sup></i>
		<i>Aerobios</i>		
		<i>mesófilos</i>		
<b>Réplica 1</b>	OV1 1:10	Presencia	>300UFC/g (mnp)**	No cumple
	OV1 1:100	Presencia	>300UFC/g (mnp)	No cumple
	OV1 1:1000	Presencia	>300UFC/g (mnp)	No cumple
	OV1 1:10000	Presencia	>300UFC/g (mnp)	No cumple
	OV1 1:100000	Presencia	>300UFC/g (mnp)	No cumple
<b>Réplica 2</b>	OV2 1:10	Presencia	>300UFC/g (mnp)	No cumple
	OV2 1:100	Presencia	>300UFC/g (mnp)	No cumple
	OV2 1:1000	Presencia	>300UFC/g (mnp)	No cumple
	OV2 1:10000	Presencia	>300UFC/g (mnp)	No cumple
	OV2 1:100000	Presencia	>300UFC/g (mnp)	No cumple
<b>Réplica 3</b>	OV3 1:10	Presencia	>300UFC/g (mnp)	No cumple
	OV3 1:100	Presencia	>300UFC/g (mnp)	No cumple
	OV3 1:1000	Presencia	>300UFC/g (mnp)	No cumple
	OV3 1:10000	Presencia	>300UFC/g (mnp)	No cumple
	OV3 1:100000	Presencia	>300UFC/g (mnp)	No cumple

\*Las muestras fueron rotuladas de esta manera (OV) para que fuera más sencillo distinguir entre las réplicas (OV1, OV2, OV3) y las diluciones realizadas (de 1:10 a 1:100000).

\*\* Muy numeroso para contar (mnp)

**Cuadro 5.** *Determinación total de aerobios mesófilos en el producto Bálsamo de Curamil que se comercializa como “medicamento” en el mercado central.*

	<b>Muestras *</b>	<b>Identificación total de Aerobios mesófilos</b>	<b>Recuento total (UFC /g)</b>	<b>Criterio según 10<sup>2</sup> RTCA ≤</b>
<b>Réplica 1</b>	BC1 1:10	Ausencia	N/A	Cumple
	BC1 1:100	Ausencia	N/A	Cumple
	BC1 1:1000	Ausencia	N/A	Cumple
	BC1 1:10000	Ausencia	N/A	Cumple
	BC1 1:100000	Presencia (5)	500,000	No cumple
<b>Réplica 2</b>	BC2 1:10	Ausencia	N/A	Cumple
	BC2 1:100	Ausencia	N/A	Cumple
	BC2 1:1000	Ausencia	N/A	Cumple
	BC2 1:10000	Ausencia	N/A	Cumple
	BC2 1:100000	Ausencia	N/A	Cumple
<b>Réplica 3</b>	BC3 1:10	Ausencia	N/A	Cumple
	BC3 1:100	Ausencia	N/A	Cumple
	BC3 1:1000	Ausencia	N/A	Cumple
	BC3 1:10000	Presencia (1)	100,000	No cumple
	BC3 1:100000	Ausencia	N/A	Cumple

\*Las muestras fueron rotuladas de esta manera (BC) para que fuera más sencillo distinguir entre las réplicas (BC1, BC2, BC3) y las diluciones realizadas (de 1:10 a 1:100000).

**Cuadro 6.** Determinación total de aerobios mesófilos en el producto Mariguanol que se comercializa como “medicamento” en el mercado central.

	<b>Muestras*</b>	<b>Identificación</b>	<b>Recuento</b>	<b>Criterio según RTCA</b>
		<b>total de</b> <b>Aerobios</b> <b>mesófilos</b>	<b>total</b> <b>(UFC /g)</b>	$\leq 10^2$
<b>Réplica 1</b>	Marig1 1:10	Ausencia	N/A	Cumple
	Marig1 1:100	Ausencia	N/A	Cumple
	Marig1 1:1000	Ausencia	N/A	Cumple
	Marig1 1:10000	Ausencia	N/A	Cumple
	Marig1 1:100000	Ausencia	N/A	Cumple
<b>Réplica 2</b>	Marig2 1:10	Ausencia	N/A	Cumple
	Marig2 1:100	Ausencia	N/A	Cumple
	Marig2 1:1000	Presencia (1)	1000	No cumple
	Marig2 1:10000	Presencia (1)	10000	No cumple
	Marig2 1:100000	Presencia (1)	100000	No cumple
<b>Réplica 3</b>	Marig3 1:10	Ausencia	N/A	Cumple
	Marig3 1:100	Ausencia	N/A	Cumple
	Marig3 1:1000	Ausencia	N/A	Cumple
	Marig3 1:10000	Ausencia	N/A	Cumple
	Marig3 1:100000	Ausencia	N/A	Cumple

\*Las muestras fueron rotuladas de esta manera (Marig) para que fuera más sencillo distinguir entre las réplicas (Marig1, Marig2, Marig3) y las diluciones realizadas (de 1:10 a 1:100000).

**Cuadro 7.** *Identificación de Escherichia Coli en muestras positivas de aerobios mesófilos de los productos Ovarin, Bálsamo de Curamil y Mariguanol.*

	<b>Muestras*</b>	<b>Identificación E. Coli</b>	<b>Criterio de RTCA</b>
<b>Ovarin</b>	OV1 1:10	Presencia	No Cumple
	OV2 1:10	Presencia	No Cumple
	OV3 1:10	Presencia	No Cumple
<b>Bálsamo de curamil</b>	BC1 1:1000000	Ausencia	Cumple
	BC3 1:10000	Ausencia	Cumple
<b>Mariguanol</b>	Marig2 1:1000	Ausencia	Cumple
	Marig2 1:10000	Ausencia	Cumple
	Marig 2 1:100000	Ausencia	Cumple

\*Se consideraron las muestras que dieron positivo en el recuento de aerobios mesófilos para utilizar la misma dilución en la identificación de *E. Coli* En el Caso de Ovarin, se tomó la dilución mayor.

**Cuadro 8.** *Identificación de Staphylococcus aureus. en muestras positivas de aerobios mesófilos de los productos Ovarin, Bálsamo de Curamil y Mariguanol.*

	<b>Muestras*</b>	<b>Identificación S. aureus</b>	<b>Criterio de RTCA</b>
<b>Ovarin</b>	OV1 1:10	Presencia	No cumple
	OV2 1:10	Presencia	No cumple
	OV3 1:10	Presencia	No cumple
<b>Bálsamo de curamil</b>	BC1 1:1000000	Ausencia	Cumple
	BC3 1:10000	Ausencia	Cumple
<b>Mariguanol</b>	Marig2 1:1000	Ausencia	Cumple
	Marig2 1:10000	Ausencia	Cumple
	Marig 2 1:100000	Ausencia	Cumple

\*Se consideraron las muestras que dieron positivo en el recuento de aerobios mesófilos para utilizar la misma dilución en la identificación de *S. aureus* En el Caso de Ovarin, se tomó la dilución mayor.

**Cuadro 9.** Identificación de *Pseudomona aeruginosa* en muestras positivas de aerobios mesófilos de los productos Ovarin, Bálsamo de Curamil y Mariguanol.

	<b>Muestras*</b>	<b>Identificación <i>P. aeruginosa</i></b>	<b>Criterio de RTCA</b>
<b>Ovarin</b>	OV1 1:10	Ausencia	Cumple
	OV2 1:10	Ausencia	Cumple
	OV3 1:10	Ausencia	Cumple
<b>Bálsamo de curamil</b>	BC1 1:1000000	Ausencia	Cumple
	BC3 1:10000	Ausencia	Cumple
<b>Mariguanol</b>	Marig2 1:1000	Ausencia	Cumple
	Marig2 1:10000	Ausencia	Cumple
	Marig 2 1:100000	Ausencia	Cumple

\*Se consideraron las muestras que dieron positivo en el recuento de aerobios mesófilos para utilizar la misma dilución en la identificación de *P. aeruginosa*. En el Caso de Ovarin, se tomó la dilución mayor.

**Cuadro 10.** Identificación de *Salmonella* en muestras positivas de aerobios mesófilos de los productos Ovarin, Bálsamo de Curamil y Mariguanol.

	<b>Muestras*</b>	<b>Identificación <i>Salmonella</i></b>	<b>Criterio de RTCA</b>
<b>Ovarin</b>	OV1 1:10	Presencia	No cumple
	OV2 1:10	Presencia	No cumple
	OV3 1:10	Presencia	No cumple
<b>Bálsamo de curamil</b>	BC1 1:1000000	Ausencia	Cumple
	BC3 1:10000	Ausencia	Cumple
<b>Mariguanol</b>	Marig2 1:1000	Ausencia	Cumple
	Marig2 1:10000	Ausencia	Cumple
	Marig 2 1:100000	Ausencia	Cumple

\*Se consideraron las muestras que dieron positivo en el recuento de aerobios mesófilos para utilizar la misma dilución en la identificación de *Salmonella*. En el Caso de Ovarin, se tomó la dilución mayor.

**Cuadro 11.** *Determinación de hongos y levaduras en el producto Ovarin que se comercializa como “medicamento” en el mercado central.*

	<b>Muestras*</b>	<b>Identificación de hongos y levaduras</b>	<b>Recuento total UFC /g</b>	<b>Criterio según RTCA <math>\leq 10^2</math></b>
<b>Réplica 1</b>	OV1 1:10	Presencia	>300 UFC/g (mnp)**	No cumple
	OV1 1:100	Presencia	>300 UFC/g (mnp)	No cumple
	OV1 1:1000	Presencia	>300 UFC/g (mnp)	No cumple
	OV1 1:10000	Presencia	>300 UFC/g (mnp)	No cumple
	OV1 1:100000	Presencia	>300 UFC/g (mnp)	No cumple
<b>Réplica 2</b>	OV2 1:10	Presencia	>300 UFC/g (mnp)	No cumple
	OV2 1:100	Presencia	>300 UFC/g (mnp)	No cumple
	OV2 1:1000	Presencia	>300 UFC/g (mnp)	No cumple
	OV2 1:10000	Presencia	>300 UFC/g (mnp)	No cumple
	OV2 1:100000	Presencia	>300 UFC/g (mnp)	No cumple
<b>Réplica 3</b>	OV3 1:10	Presencia	>300 UFC/g (mnp)	No cumple
	OV3 1:100	Presencia	>300 UFC/g (mnp)	No cumple
	OV3 1:1000	Presencia	>300 UFC/g (mnp)	No cumple
	OV3 1:10000	Presencia	>300 UFC/g (mnp)	No cumple
	OV3 1:100000	Presencia	>300 UFC/g (mnp)	No cumple

\*Las muestras fueron rotuladas de esta manera (OV) para que fuera más sencillo distinguir entre las réplicas (OV1, OV2, OV3) y las diluciones realizadas (de 1:10 a 1:100000).

\*\*Muy numeroso para contar (mnp)

**Cuadro 12.** *Determinación de hongos y levaduras en el producto Bálsamo de Curamil que se comercializa como “medicamento” en el mercado central.*

	MUESTRAS*	IDENTIFICACIÓN	RECuento	Criterio según RTCA $10^2$ $\leq$
		DE HONGOS Y LEVADURAS	TOTAL (UFC/G)	
<b>RÉPLICA 1</b>	BC1 1:10	Presencia	10	Cumple
	BC1 1:100	Ausencia	N/A	Cumple
	BC1 1:1000	Ausencia	N/A	Cumple
	BC1 1:10000	Ausencia	N/A	Cumple
	BC1 1:100000	Presencia	100000	No cumple
<b>RÉPLICA 2</b>	BC2 1:10	Ausencia	N/A	Cumple
	BC2 1:100	Ausencia	N/A	Cumple
	BC2 1:1000	Ausencia	N/A	Cumple
	BC2 1:10000	Ausencia	N/A	Cumple
	BC2 1:100000	Ausencia	N/A	Cumple
<b>RÉPLICA 3</b>	BC3 1:10	Ausencia	N/A	Cumple
	BC3 1:100	Ausencia	N/A	Cumple
	BC3 1:1000	Ausencia	N/A	Cumple
	BC3 1:10000	Ausencia	N/A	Cumple
	BC3 1:100000	Ausencia	N/A	Cumple

\*Las muestras fueron rotuladas de esta manera (BC) para que fuera más sencillo distinguir entre las réplicas (BC1, BC2, BC3) y las diluciones realizadas (de 1:10 a 1:100000).

**Cuadro 13.** *Determinación de hongos y levaduras en el producto Mariguanol que se comercializa como “medicamento” en el mercado central.*

	<b>Muestras*</b>	<b>Identificación de hongos y levaduras</b>	<b>Criterio según RTCA <math>\leq 10^2</math></b>
<b>Réplica 1</b>	Marig1 1:10	Ausencia	Cumple
	Marig1 1:100	Ausencia	Cumple
	Marig1 1:1000	Ausencia	Cumple
	Marig1 1:10000	Ausencia	Cumple
	Marig1 1:100000	Ausencia	Cumple
<b>Réplica 2</b>	Marig2 1:10	Ausencia	Cumple
	Marig2 1:100	Ausencia	Cumple
	Marig2 1:1000	Ausencia	Cumple
	Marig2 1:10000	Ausencia	Cumple
	Marig2 1:100000	Ausencia	Cumple
<b>Réplica 3</b>	Marig3 1:10	Ausencia	Cumple
	Marig3 1:100	Ausencia	Cumple
	Marig3 1:1000	Ausencia	Cumple
	Marig3 1:10000	Ausencia	Cumple
	Marig3 1:100000	Ausencia	Cumple

\*Las muestras fueron rotuladas de esta manera (Marig) para que fuera más sencillo distinguir entre las réplicas (Marig1, Marig2, Marig3) y las diluciones realizadas (de 1:10 a 1:100000).

## 7 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El objetivo principal de este estudio consistió en evaluar la calidad microbiológica de 3 productos que se comercializan como “medicamentos” en el mercado central de la Ciudad de Guatemala sin poseer registro sanitario. Además, se buscó exponer la importancia de que un producto farmacéutico contenga este registro y que cumpla con los rangos de aceptación de microorganismos para evitar daños en la salud.

Esto se llevó a cabo por medio del análisis microbiológico de los productos Ovarin, Bálsamo de Curamil y Mariguanol. Cada uno fue evaluado por triplicado en diluciones de 1:10 a 1:100000, ya que al momento de hacer el recuento, si en la dilución 1:10 hay presencia de muchas colonias, la dilución 1:100000 mostrará colonias que son más sencillas de contar. Para la preparación de las muestras, se añadieron 100 microlitros de cada dilución a una caja petri con su respectivo agar, se incubaron y se interpretaron los resultados.

Se inició con la determinación y recuento total de aerobios mesófilos presentes. Estos brindan una idea general de la calidad microbiológica de los productos porque dependen del oxígeno, son afines a temperatura ambiente y se desarrollan en cualquier medio. Se muestran los resultados del producto Ovarin, donde todas (100%) las diluciones de las 3 réplicas tuvieron presencia de bacterias (Cuadro 4), teniendo un recuento  $>300$  UFC/g, que no fue posible contarlas todas. Asimismo, siendo el límite establecido por el RTCA un máximo de  $\leq 10^4$  aerobios mesófilos, se determinó que este producto no cumple con los criterios.

El empaque primario de este producto (Ver Anexos, Figura 3) indica que está elaborado con polvos de plantas naturales. Cualquier producto farmacéutico, natural o no, cuando se expone al proceso de adquirir un registro sanitario, debe brindar la información correcta sobre las plantas utilizadas y cómo es el envase, presentación y etiquetado. En el caso de este producto, se menciona Artemisa ausinthium, la cual está mal escrita ya que el nombre correcto es Artemisia absinthium, lo cual tampoco cumple con lo establecido por el RTCA 11.04.41:06, para los requisitos de etiquetado.

Si bien es cierto que los productos naturales comprenden una variedad de plantas para su preparación como uso medicinal, estos en su elaboración deben aplicar las buenas prácticas de manufactura (Carrasco, et, al., 2020), de lo contrario se exponen a bacterias, como se demuestra en este caso. En la identificación de bacterias potencialmente patógenas, este producto mostró presencia de *Escherichia Coli* (Cuadro 7), *Staphylococcus aureus* (Cuadro 8) y *Salmonella* (Cuadro 10). La única bacteria patógena que salió ausente fue *Pseudomona aeruginosa* (Cuadro 9).

Esto demuestra que el producto no cumple con lo establecido por el RTCA 11.03.56:09, el cual menciona que, en preparaciones de administración oral, debe estar ausente *E. Coli*, *S. aureus* y *Salmonella*. La primera, siendo una bacteria ubicua en el intestino de los seres humanos, por su alta presencia en esta área y heces, es un microorganismo indicador de malas prácticas higiénicas o contaminación fecal durante la fabricación o manipulación de fármacos; También, por la calidad que pueda tener el agua utilizada. Por ello, el que esté presente es indicador de que pueden haber otros patógenos de origen fecal, en especial, en productos de consumo oral y materias primas de origen natural (Condalab, 2019).

De la misma manera, *S. aureus* es causante de infecciones agudas y piogénicas, como la neumonía, osteomielitis, endocarditis y en la mayoría de casos causante de intoxicaciones. Es parte de la microbiota de la piel y su presencia en un producto farmacéutico indica que la fuente de contaminación puede ser humana (los que fabrican el producto), también indica malas prácticas de manufactura ya que se contrae a través del polvo, piel, ropa y/o microgotas de humedad que se trasladan al hablar o estornudar (Condalab, 2019).

La *Salmonella*, siendo parte de una familia de enterobacterias que es parte de la microbiota intestinal puede llegar a desarrollar una infección gastrointestinal severa, indicando contaminación fecal, y en los peores casos una infección sistémica. Está muy presente en animales y en materias primas de origen natural, y dado que este producto está hecho de ello, es probable que diera positivo debido a una contaminación indirecta, como por propagación

de aguas residuales contaminadas por heces de animales o por contaminación cruzada a través de la cadena productiva (Elika, 2023).

Respecto a *Pseudomona aeruginosa*, el RTCA 11.03.56:09 no hace referencia a su identificación en productos de administración oral y esto se debe a que es una bacteria que se relaciona con contaminación del agua y soluciones acuosas. Si llegara a estar presente puede causar infecciones severas e indicaría mala calidad del agua o presencia de biofilms afectando la respuesta inmunológica de la personay siendo resistente a antibióticos (Tran, Wibowo, Rehm, 2020). Por lo que su importancia de detección está hacia los productos que se inyectan al paciente, son disueltos o suspendidos en vehículos acuosos. (Condalab, 2019) Por ello es importante analizarla en aquellos productos administrados vía inhalatoria, ocular o que utilizan agua, lo cual no es el caso de productos orales como el Ovarin. De igual manera, al ser identificado, el resultado fue negativo.

Por otra parte, se determinó la totalidad de hongos y levaduras, donde también se obtuvo presencia en la totalidad de las diluciones de las 3 réplicas realizadas (Cuadro 11), teniendo en cada una un recuento  $>300$  UFC/g, siendo muy numerosas para contar. El RTCA 11.03.56:09 indica que en preparaciones de administración oral el límite establecido de hongos y levaduras debe ser  $\leq 10^2$ , incumpliendo este producto con este criterio. Se observaron colonias de hongos pero se observó aún más la morfología de colonias de levaduras en este caso (Ver Anexos, Figura 4).

Los hongos y levaduras son muy abundantes en la naturaleza y se encuentran tanto en el suelo, como en las plantas. Debido a que la composición del Ovarin es de plantas naturales se debe controlar más la presencia de estos microorganismos. Puede dañar el producto dado que la levadura puede convertir los azúcares de los medicamentos en subproductos que alteran el producto, es decir que el perfil del medicamento cambia y así el producto no se puede vender. También, la contaminación del producto representa peligro para la salud de quien lo consume, ya que puede ocasionar una enfermedad según la vía de administración y la resistencia que tenga la persona hacia una infección (TraceAnalytics, 2021).

Seguidamente, analizando el Bálsamo de Curamil se identificó la presencia de bacterias aerobias mesófilas (Cuadro 5), donde solamente 2 (13%) de las repeticiones dieron positivas, el resto mostró ausencia de las mismas. Las dos positivas fueron en réplica 1 dilución 1:100000 y réplica 3 dilución 1:10000 demostrando 500,000 UFC/g y 10,000 UFC/g respectivamente. Se realizó la identificación de las que dieron positivo para determinar que no fueran bacterias patógenas. En donde al evaluarlas, en este caso todas dieron negativo (Cuadro 7, Cuadro 8, Cuadro 9 y Cuadro 10).

En el caso del Mariguanol se detectaron bacterias aerobias mesófilas en 3 de las repeticiones (20%) siendo en la réplica 2 en las diluciones de 1:1000, 1:10000 y 1:100000 (Cuadro no. 6) teniendo un recuento de 1,000UFC/g, 10,000 UFC/g y 100,000UFC/g, respectivamente. Al identificarlas se descartó que fueran bacterias patógenas al dar todas un resultado negativo (Cuadro 7, Cuadro 8, Cuadro 9 y Cuadro 10).

Ambas muestras, Bálsamo de Curamil y el Mariguanol, se decreta que cumplen con los criterios del RTCA 11.03.56:09 donde establece que en preparaciones de administración tópica la presencia de bacterias aerobias mesófilas es  $\leq 10^2$  lo cual la mayoría de réplicas cumple con el requisito. Se toma como que si cumple debido a que las positivas en ambas muestras de administración tópica son en diluciones muy bajas y pudo ser por contaminación ambiental, contaminación del microtubo donde estaba la dilución o que se tomó una parte de la dilución donde no estaba totalmente homogéneo. Así mismo, cumplen porque no muestran

presencia de *Staphylococcus aureus* ni de *Pseudomonas aeruginosa*, siendo ambas las más comunes en causar infecciones de la piel (Ochoa, et, al., 2013).

Respecto a la identificación y recuento de hongos y levaduras en estos productos, el Bálsamo de Curamil mostró presencia de ellos en 2 diluciones de la réplica 1, la 1:10 y 1:100000, siendo el 13% del total que se analizó (Cuadro 12). Y, el Mariguanol mostró ausencia de estos microorganismos en todas las réplicas (100%) de todas sus diluciones (Cuadro 13).

Las levaduras crecen abundantemente y son capaces de prosperar en hornos diferentes que contengan estrés ambiental. (Flores, Amaya, 2023). Por ello, se analizaron nuevamente luego de haberlas colocado en un refrigerador y se observó que en el caso del Bálsamo de Curamil que algunas incluso cambiaron de color. (Ver Anexos, Figura no.5) Las colonias que son de color rojo-anaranjado o naranja, que tienen un aspecto cremoso/rugoso son características de las especies del género *Rhodotorula* y *Sporobolomyces*, color que manifiestan las levaduras por su riqueza en carotenoides (Linares, Solís, 2007).

Aún así, cumple con los criterios del RTCA ya que la mayoría mostró ausencia de estos microorganismos. El que ambas muestras cumplan con lo establecido se puede deber a que analizando la composición e ingredientes de ambos se tiene extracto de eucalipto, menta, mentol natural, guayacol, arnica y clavo para el Bálsamo de Curamil (Ver Anexos, Figura 6). Y, extracto de florifundia, extracto de pino, extracto de eucalipto, arnica, mentol, alcanfor y salicilato en el caso del Mariguanol (Ver Anexos, Figura 7). El eucalipto, en especial su aceite esencial, se ha comprobado que presenta efectos antimicrobianos (Huaman, et al., 2021). De igual manera, la menta posee actividad antimicrobiana, en especial antibacteriana con una alta efectividad inhibitoria. (Carrillo, et al., 2021) Por lo que al poseer estos ingredientes en su composición puede que haya logrado que se inhibiera la presencia de microorganismos en el producto final.

De acuerdo a la evaluación microbiológica de estos productos que se comercializan como “medicamentos” en el Mercado Central de la Ciudad de Guatemala, se pudo evidenciar que

el Bálsamo de Curamil y el Mariguanol si cumplen con los requisitos microbiológicos establecidos por el RTCA 11.03.56:09 y el Ovarin no.

Ninguno de los productos evaluados contienen un registro sanitario. Es importante que éstos cumplan con los criterios y posteriormente a esto, cuenten con un Registro Sanitario. Para esto deben iniciar con cumplir las Buenas Prácticas de Manufactura y realizar todo el proceso de regulación y control que corresponde. En este caso, después de cumplir con lo que pide el Reglamento Técnico Centroamericano, los 3 productos deberían de tramitar, con apoyo de un profesional farmacéutico, el Registro Sanitario de Productos Naturales Medicinales (Fito y zoterapeuticos y similares), de esta manera las autoridades reguladoras de Guatemala pueden tener mayor vigilancia y control de estos productos y se evita que cause daño a las personas que lo consumen.

Dado que se observó presencia de bacterias, hongos y levaduras en algunas de las repeticiones de las muestras, aunque no fueran patógenas, se recomienda la realización de ensayos complementarios para identificar si verdaderamente fue alguna contaminación por bacterias que están presentes en el ambiente y superficies. Esto se puede llevar a cabo por medio de ensayos de pre cultivo con caldos nutritivos que fomentan el crecimiento de las bacterias, o si se tiene acceso a ello, realizar los estudios que con lleva la biología molecular, para que se pueda tener un mayor espectro de los microorganismos que estuvieron presentes en este estudio.

## 8 CONCLUSIONES

- Se logró determinar que en los productos que se comercializan como “medicamentos” en el mercado central de la Ciudad de Guatemala los de administración tópica evaluados (Bálsamo de Curamil y Mariguanol), cumplen con los criterios de evaluación microbiológica dictados por el RTCA 11.03.56:09. En cambio, que el producto de administración oral (Ovarin), no cumple con ellos.
- El producto Ovarin mostró presencia de *Escherichia Coli*, *Staphylococcus aureus* y *Salmonella*, presentando un peligro para la salud de las personas; mientras que estas bacterias no se detectaron en los otros dos productos.
- Se detectó presencia de hongos y levaduras con mayor presencia en el producto Ovarin, estando en las 3 réplicas en cada una de las diluciones. Por lo tanto, este producto no cumple con las buenas prácticas de manufactura.
- Se logró exponer la importancia de que un producto farmacéutico contenga registro sanitario y que cumpla con los rangos de aceptación de microorganismos para evitar daños en la salud.

## 9 RECOMENDACIONES

- Las autoridades sanitarias de Guatemala deben tener un mayor control de los productos que se venden en el mercado, asegurarse de que cuenten con un registro sanitario y que cumplan con las especificaciones que este conlleva.
- Se recomienda concientizar y educar a la población guatemalteca, en especial a los que compran en los mercados, sobre información sanitaria básica, así como proporcionarles un conocimiento esencial de la compra y uso de medicamentos.
- Se recomienda tomar más importancia a las evaluaciones de calidad microbiológica de productos farmacéuticos para asegurar que se cumplen las buenas prácticas de manufactura y se está brindando seguridad, calidad y eficacia.
- Se recomienda realizar ensayos complementarios en este tipo de estudios, como puede ser ensayos de pre-cultivo con caldos nutritivos para fomentar más el crecimiento de las bacterias, o ensayos de biología molecular que utiliza técnicas moleculares para estudiar microorganismos y así brindar resultados más específicos.

## 10 REFERENCIAS

Agexport (2015) RTCA, la certificación que da el respaldo de calidad a los productos alimenticios.

<https://agexporthoy.export.com.gt/sectores-de-exportacion/sector-manufacturas/rtca-la-certificacion-que-da-el-respaldo-de-calidad-a-los-productos-alimenticios/>

Alfaro, R. (2018) Aspectos relevantes sobre *Salmonella sp* en humanos. *Revista Cbuana de Medicina General Integral*. Vol. 34 No.3

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252018000300012](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252018000300012)

Almuzaini, T., Choonara, I., Sammons, H. (2015) Awareness of healthcare professionals about the possibility of substandard medicines. *Archives of Disease in Childhood* 100: A128-A129.

[https://login.research4life.org/tacsgr1adc\\_bmj\\_com/content/100/Suppl\\_3/A128.2.info](https://login.research4life.org/tacsgr1adc_bmj_com/content/100/Suppl_3/A128.2.info)

Ballesté, R., et al. (2003) Onicomicosis. Revisión del tema. *Revista Médica del Uruguay*.

Vol. 9 No.2 [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-03902003000200003#:~:text=E1%20t%C3%A9rmino%20onicomicosis%20se%20refiere,y%20los%20mohos%20no%20dermatofitos.](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902003000200003#:~:text=E1%20t%C3%A9rmino%20onicomicosis%20se%20refiere,y%20los%20mohos%20no%20dermatofitos.)

Betelgeux (2015) *Staphylococcus aureus en la industria alimentaria*.

<https://www.betelgeux.es/blog/2015/07/09/staphylococcus-aureus-en-la-industria-alimentaria/#:~:text=Su%20crecimiento%20se%20desarrolla%20entre,imposible%20erradicarlo%20del%20medio%20ambiente.>

Bohrer, D. (2012) *Sources of contamination in medicinal products and medical devices*. John Wiley & Sons, Inc.

[https://login.research4life.org/tacsgr1onlinelibrary\\_wiley\\_com/doi/book/10.1002/9781118449066](https://login.research4life.org/tacsgr1onlinelibrary_wiley_com/doi/book/10.1002/9781118449066)

Braun, B. (s.f) Contaminación microbiológica. Prevención de riesgos. <https://www.bbraun.es/es/productos-y-soluciones/terapias/terapia-de-infusion/bbraun-for-safety/contaminacion-microbiologica.html#>

Carrasco, D., Espinosa, R., Alejandro, G., et al. (2020) Evaluación de la calidad microbiológica de productos naturales procesados de uso medicinal comercializados en Quito, Ecuador. Vol. 37 No. 3. [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342020000300431](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342020000300431)

Carrillo, F. et al. (2021) Efectividad antimicrobiana del aceite esencial de menta al 25, 50 y 100% frente a cepas de porphyromonas gingivalis. Estudio in vitro. Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento. <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7946000.pdf>

Caudron, J., Ford, N., Henkens, M., Macé, C., Kiddle-Monroe, R., Pinel, J. (2008) Substandard medicines in resource-poor settings: a problem that can no longer be ignored. *A european journal of tropical medicine and international health*. [https://login.research4life.org/tacsgr1onlinelibrary\\_wiley\\_com/doi/full/10.1111/j.1365-3156.2008.02106.x](https://login.research4life.org/tacsgr1onlinelibrary_wiley_com/doi/full/10.1111/j.1365-3156.2008.02106.x)

Cerra, H., et al. (2013) *Manual de microbiología aplicada a las industrias farmacéutica, cosmética y de productos médicos*. Asociación argentina de microbiología. ISBN 978-987-26716-3-1 Extraído de: <https://www.aam.org.ar/descarga-archivos/manual-microbiologia-aplicada.pdf>

Cervantes, E., García, R., Salazar, P. (2014) Características generales del *Staphylococcus aureus*. *Revista Latinoamericana Patología Clínica Medicina de laboratorio*. 61 (1) <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2014/pt141e.pdf>

Chavez, J. (s.f) ¿Qué es un producto? Características, tipos y ciclo de vida. <https://www.ceupe.com/blog/producto.html>

Condalab (2019) Protocolos. Análisis microbiológicos en la industria farmacéutica. [https://webs.uab.cat/workshopmrama/wp-content/uploads/sites/312/2019/09/industria\\_farmaceutica.pdf](https://webs.uab.cat/workshopmrama/wp-content/uploads/sites/312/2019/09/industria_farmaceutica.pdf)

Daste, C. (2015) Control de calidad en la industria farmacéutica. [Tesis de Licenciatura Pontificia Universidad Católica del Ecuador] <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/8731/Control%20de%20Calidad%20en%20la%20Industria%20Farmac%20c3%20a9utica.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Durango, J., Arrieta, G., Mattar, S. (2004) Presencia de *Salmonella spp.* En un área del Caribe colombiano: un riesgo para la salud pública. *Biomédica*. Vol. 24 No. 1. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-41572004000100011](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572004000100011)

Elika (2022) *Staphylococcus aureus*. Recuperado el 20 septiembre 2022 de: <https://seguridadalimentaria.elika.eus/fichas-de-peligros/staphylococcus-aureus/#:~:text=La%20bacteria%20se%20elimina%20con,se%20destruyen%20con%20tratamiento%20t%C3%A9rmico.>

Elika (2023) *Salmonella*. <https://seguridadalimentaria.elika.eus/fichas-de-peligros/salmonella/#:~:text=En%20el%20caso%20de%20los,largo%20de%20la%20cadena%20productiva.>

Farmacéutico (2019) ¿Qué es un medicamento? <https://www.farmacéuticoonline.com/es/medicamento-que-es/>

Hispanagar (2020) ¿Por qué se utiliza el agar en microbiología? <https://www.hispanagar.com/es/por-que-se-utiliza-el-agar-en-microbiologia>

Huaman, R. et al. (2021) Eucalipto (*Eucalyptus camaldulensis*) como tratamiento preventivo para el Covid-19: ¿Mito o verdad? Polo del conocimiento. Vol. 6 No. 6 <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/8016988.pdf>

Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo [INSST] (2022) *Pseudomonas aeruginosa*. Recuperado el 20 septiembre 2022 de: <https://www.insst.es/agentes-biologicos-basebio/bacterias/pseudomonas-aeruginosa#:~:text=La%20inactivaci%C3%B3n%20se%20realiza%20con,durante%20al%20menos%2030%20minutos.>

Jayasena, K. (1985) Drugs--registration and marketing practices in the Third World. *Development Dialogue* (2):38-47. [https://login.research4life.org/tacsgr1pubmed\\_ncbi\\_nlm\\_nih\\_gov/12341046/](https://login.research4life.org/tacsgr1pubmed_ncbi_nlm_nih_gov/12341046/)

Khurelbat, D., Dorj, G., Sunderland, B, et al. (2020) A cross-sectional analysis of falsified, counterfeit and substandard medicines in a low-middle income country. *BMC public health*. <https://web.p.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=2&sid=7fc8f7c7-cb31-4984-8785-548920c47300%40redis&bdata=JkF1dGhUeXBIPWlwLHNzbyZsYW5nPWVzJnNpdGU9ZWhvc3QtbGl2ZSZzY29wZT1zaXRI#AN=143358326&db=a9h>

Linares, M., Solís, F. (2007) Identificación de levaduras. <http://www.guia.reviberoammicol.com/Capitulo11.pdf>

López, A., Pierre, R. (2005) Establecimiento del límite aceptable para el residuo de limpieza en los equipos de producción de la industria farmacéutica. *Revista Cubana de Farmacia*. Vol. 3 No. 3 [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75152005000300010&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75152005000300010&script=sci_arttext&tlng=pt)

Lumpkin, M.M., Eichler, H.-G., Breckenridge, A., Hamburg, M.A., Lönngren, T., Woods, K. (2012), Advancing the Science of Medicines Regulation: The Role of the 21st-Century Medicines Regulator. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 92: 486-493. [https://login.research4life.org/tacsgr1doi\\_org/10.1038/clpt.2012.146](https://login.research4life.org/tacsgr1doi_org/10.1038/clpt.2012.146)

Manzo, G: et al. (2005) Hongos patógenos: enemigos versátiles. *Revista Ciencia*. Julio-Septiembre. [https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/56\\_3/hongos.pdf](https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/56_3/hongos.pdf)

March, P. (2013) Tratamiento de úlceras infectadas por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente con crema de colistina 0,1%. *Farmacia Hospitalaria*. Vol. 37 No. 4 [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-63432013000400011](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432013000400011)

Mathia, E. (2012) Pharmaceutical product cross-contamination: industrial and clinical pharmacy practice. *African journals online* Vol. 19 No. 2 <https://www.ajol.info/index.php/dmsj/article/view/88973>

Mayoclinic (2022) Infecciones por estafilococos. Recuperado el 23 septiembre 2022 de: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/staph-infections/symptoms-causes/syc-20356221>

Mayoral, S., Reyes, D. (2018) ¿Qué son los microorganismos? <https://conogasi.org/articulos/que-son-los-microorganismos/>

Mendoza, M. (2005) Importancia de la identificación de levaduras. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*. Vol. 25 No. 1. [http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S1315-25562005000100004&script=sci\\_arttext](http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S1315-25562005000100004&script=sci_arttext)

Mincit – Ministerio de Comercio, Industria y Turismo de Colombia. (s.f) Reglamentos técnicos.

Ministerio de la protección social. (2011) Perfil de riesgo *Salmonella spp.* (no tifoideas) en pollo entero y en piezas. *Imprenta Nacional de Colombia*. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/perfil-salmonella-spp.pdf>

Miranda, L. y Muñoz, S. (2011). *Calidad microbiológica de polvos compactos comercializados en el distrito de Trujillo*., Perú: Universidad Nacional de Trujillo, Facultad de Farmacia y Bioquímica.

MSPAS - Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (s.f) *Registro de Productos Farmacéuticos*. <https://medicamentos.mspas.gob.gt/index.php/servicios/autorizacion-de-productos-farmaceuticos-y-afines/registros-sanitarios>

Nájera, G., Pérez, C. (2019) *Microbiología farmacéutica*. Extraído de: <https://lei.mx/2019/03/28/microbiologia-farmaceutica/>

Ochoa, S. et al. (2013) Características patogénicas de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, asociados con la formación de biopelículas. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*. Vol. 10 no. 2 [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1665-11462013000200010&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1665-11462013000200010&script=sci_arttext)

Olliaro, E., Olliaro, P., Ho, C., Ravinetto, R. (2019) Legal Uncertainty—The Gray Area around Substandard Medicines: Where Public Health Meets Law. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* [https://login.research4life.org/tacsgr1www\\_ajtmh\\_org/view/journals/tpmd/102/2/article-p262.xml?tab\\_body=abstract](https://login.research4life.org/tacsgr1www_ajtmh_org/view/journals/tpmd/102/2/article-p262.xml?tab_body=abstract)

Pablos, V. (2019) Qué es el registro sanitario y para que sirve. <https://www.traza.net/2019/01/23/que-es-el-registro-sanitario-y-para-que-sirve/>

PAHO - Organización Panamericana de la Salud. (s.f) *OPS/OMS y medicamentos falsificados*. Extraído de: [https://www3.paho.org/dor/index.php?option=com\\_content&view=article&id=223:ops-oms-medicamentos-falsificados&Itemid=361](https://www3.paho.org/dor/index.php?option=com_content&view=article&id=223:ops-oms-medicamentos-falsificados&Itemid=361)

Paz, V., Mangwani, S., et al. (2019) *Pseudomonas aeruginosa*: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. *Revista chilena de infectología*. Vol. 36 No. 2 [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182019000200180](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182019000200180)

Pinto, A. (2021) Evaluación de calidad microbiológica en sombras cosméticas de ojos que se comercializan en Guatemala. [Tesis de Licenciatura Universidad del Valle de Guatemala] <https://repositorio.uvg.edu.gt/handle/123456789/4206>

Pullirsch, D., Bellemare, J., Hackl, A. et al. (2014) Microbiological contamination in counterfeit and unapproved drugs. *BMC Pharmacol Toxicol* 15, 34 [https://login.research4life.org/tacsgr1doi\\_org/10.1186/2050-6511-15-34](https://login.research4life.org/tacsgr1doi_org/10.1186/2050-6511-15-34)

Quevedo (2004) El control de la calidad integral de los medicamentos. *Fihu* Vol. 43 No. 2 [http://www.fihu.org.pe/revista/numeros/2004/mar-abr04/94-96.html#:~:text=Al%20referirnos%20a%20inocuidad%20\(que,principios%20de%20la%20Atenci%C3%B3n%20Farmac%C3%A9utica.](http://www.fihu.org.pe/revista/numeros/2004/mar-abr04/94-96.html#:~:text=Al%20referirnos%20a%20inocuidad%20(que,principios%20de%20la%20Atenci%C3%B3n%20Farmac%C3%A9utica.)

Ratajczak, M., Kubicka, M.M., Kamińska, D., Sawicka, P., Długaszewska, J. (2015) Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical products. *Saudi Pharmaceutical Journal* 23 (3) Pags.304-307 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016414001510?via%3Dihub>

Rodríguez, G. (2002) Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia Coli*. *Salud Pública de México*. Vol. 44 No. 5 [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342002000500011](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342002000500011)

Sánchez, eE. t al. (2017) Simulación y conteo de Unidades Formadoras de Colonias. <https://www.redalyc.org/journal/5122/512253717006/html/>

Senior, K. (2008) Global health-care implications of substandard medicines. *The lancet*. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(08\)70241-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(08)70241-X/fulltext)

Solmeclas (s.f) Medios de Cultivo. ¿Qué es un medio de cultivo? <https://solmeclas.com/medios-de-cultivo-que-son-funcionalidades-calidad/>

TCM Metrología (2021) Requisitos de los ensayos microbiológicos. <https://www.tcmetrologia.com/blog/requisitos-de-los-ensayos-microbiologicos/>

TraceAnalytics (2021) Contaminación por levaduras. <https://www.airchecklab.com/es/servicios-2/pruebas-microbianas-de-aire-comprimido/contaminacion-por-levaduras/>

Tran, M., Wibowo, D., Rehm, B. (2020). *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. International Journal of Molecular Sciences. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7698413/>

Universidad Autónoma de Ciudad Juárez (2012) *Introducción a los hongos*. Hoja técnica No.2 Agosto-Diciembre. <https://www.uacj.mx/ICB/UEB/documentos/2.%20HONGOS.pdf>

Valderrama, S. et al. (2016) Factores de riesgo para bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirida en un hospital colombiano. *Biomédica*. Vol. 36 Supl. 1 [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-41572016000500010](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572016000500010)

Villalobos, R. (2013) ¿Qué es y para qué sirve el Mariguanol? Extraído de: <https://www.prensalibre.com/revista-d/balsamo-milagroso-mariguanol-extracto-de-marihuana-0-1025297636/>

Whyte, W., Eaton, T. (2004) Microbiological contamination models for use in risk assessment during pharmaceutical production. *European Journal of Parenteral & Pharmaceutical Sciences*. 9(1) <https://eprints.gla.ac.uk/84361/1/84361.pdf>

World Health Organization. [WHO] (2018) *E. Coli*. <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/e-coli>

## 11 ANEXOS

En las siguientes imágenes se encuentra información complementaria, como: las portadas del Reglamento Técnico Centroamericano, fotografías de los productos evaluados y la evidencia obtenida de las pruebas realizadas en el laboratorio.

**Figura 1.** Base legal – Reglamento Técnico Centroamericano

<b>REGLAMENTO TECNICO CENTROAMERICANO</b>	<b>RTCA 11.03.56:09</b>
ANEXO 1 DE LA RESOLUCIÓN No.270 -2011 (COMIECO-LXI)	
<b>REGLAMENTO TÉCNICO CENTROAMERICANO</b>	<b>RTCA 11.03.56:09</b>
<hr/>	
<b>PRODUCTOS FARMACEUTICOS. PRODUCTOS NATURALES MEDICINALES PARA USO HUMANO.VERIFICACION DE LA CALIDAD.</b>	
<hr/>	
<b>CORRESPONDENCIA: No tiene correspondencia con ninguna norma internacional</b>	
<b>ICS 11.120.99</b>	<b>RTCA 11.03.56:09</b>

**Reglamento Técnico Centroamericano editado por:**

- Ministerio de Economía, MINECO
- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT
- Ministerio de Fomento, Industria y Comercio, MIFIC
- Secretaría de Industria y Comercio, SIC
- Ministerio de Economía, Industria y Comercio, MEIC

**Figura 2.** Base Legal – Reglamento Técnico Centroamericano

REGLAMENTO TECNICO CENTROAMERICANO RTCA 11.03.56:09

**Tabla 2. Especificaciones para determinación de recuento microbiano**

Expresados en UFC/g o cm<sup>3</sup>

Producto natural	Recuento total de aerobios viables	Recuento total de hongos y levaduras	Recuento total de entero bacterias
Preparaciones de administración oral	≤10 <sup>4</sup>	≤10 <sup>2</sup>	≤10 <sup>2</sup>
Producto al que se le agrega agua a temperatura ambiente antes de su uso.	≤10 <sup>5</sup>	≤10 <sup>4</sup>	≤10 <sup>3</sup>
Producto al que se le agrega agua hirviendo antes de su uso.	≤10 <sup>7</sup>	≤10 <sup>5</sup>	----
Preparaciones de administración tópica	≤10 <sup>7</sup>	≤10 <sup>2</sup>	≤10 <sup>7</sup>

**Tabla 3. Especificaciones para determinación de microorganismos patógenos**

Expresados en UFC/g o cm<sup>3</sup>

Producto natural	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Salmonella sp.</i>
Preparaciones de administración oral	Ausente	Ausente	----	Ausente
Producto al que se le agrega agua a temperatura ambiente antes de su uso.	----	Ausente	----	Ausente
Producto al que se le agrega agua hirviendo antes de su uso	----	Ausente	----	----
Preparaciones de administración tópica	Ausente	----	Ausente	----

**Figura 3.** Ingredientes que componen el producto Ovarin según su empaque primario.



**Figura 4.** Determinación de hongos y levaduras de Ovarin, Réplica 1, dilución 1:10.



**Figura 5.** Colonias de hongos y levaduras de Bálsamo de Curamil, Réplica 3, dilución 1:10,000



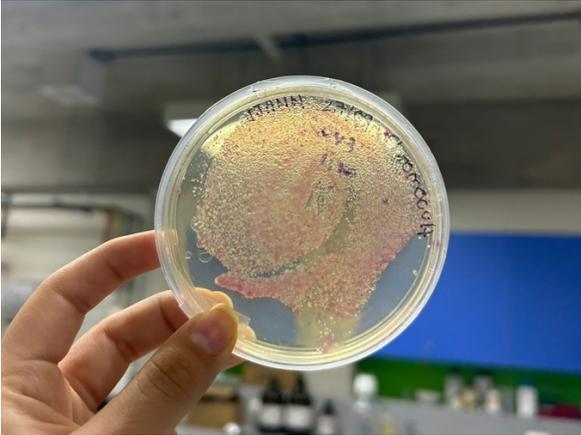
**Figura 6.** Ingredientes que componen el producto Bálsamo de Curamil según su empaque primario.



**Figura 7.** Ingredientes que componen el producto Mariguanol según su empaque primario.



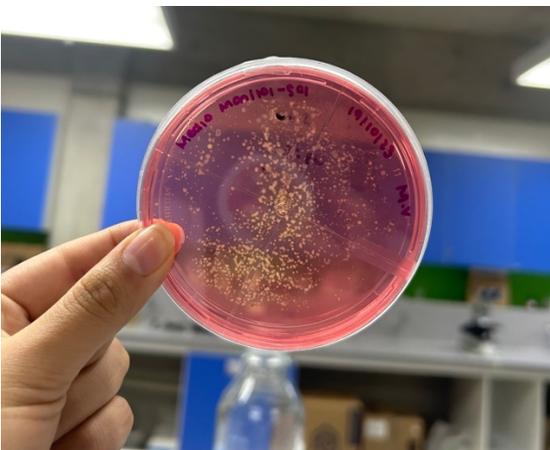
**Figura 8.** Identificación de *E. Coli* en el producto Ovarin, Réplica 3 dilución 1:10



**Figura 9.** Identificación de *Salmonella spp.* en el producto Ovarin, Réplica 3 dilución 1:10



**Figura 10.** Identificación de *Staphylococcus aureus* en el producto Ovarin, Réplica 2 dilución 1:10



## 12 GLOSARIO DE TÉRMINOS

**Registro sanitario:** documento expedido por una autoridad sanitaria donde se autoriza a una persona u empresa para fabricar, envasar e importar un producto de consumo humano (Pablos, 2019).

**Inocuidad:** conjunto de condiciones y medidas necesarias durante la producción, almacenamiento, distribución y preparación de productos que garantiza que no existe un riesgo para la salud (Quevedo, 2004).

**Producto:** aquello que se fabrica y se destina a un mercado específico para satisfacer una necesidad o demanda (Chavez, s.f).

**Unidades formadoras de colonias:** es un indicador o medida utilizada para estimar la cantidad de microorganismos presentes en una muestra (Sánchez, et al., 2017).

**Medicamento:** sustancia que posee propiedades curativas o preventivas que se administra a personas o a animales ayudando a su organismo a recuperarse de enfermedades o protegerse de ellos (Farmaceutic, 2019).

**Registro Técnico Centroamericano:** el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) son documentos en donde se establecen las características de un producto o los procesos y métodos que se relacionan con ellos, con disposiciones administrativas que se deben aplicar, observar y controlar (Mincit, s.f).

**Medios de cultivo:** sustancias que proporcionan los nutrientes necesarios para el crecimiento, diferenciación e identificación de bacterias, hongos o virus (Solmeglas, s.f).

**Agar:** elemento solidificante empleado para la preparación de medios de cultivo, el cual al disolverse en agua caliente y dejando enfriar, se vuelve gelatinoso (Hispanagar, 2020).

**Microorganismo:** seres vivos pequeños que no son distinguibles a simple vista y, por ello, necesitan visualizarse con el microscopio (Mayoral, Reyes, 2018).

**Contaminación microbiológica:** hace referencia a la presencia en productos a niveles no permisibles de microorganismos infecciosos como bacterias, hongos, levaduras, virus, priones y demás, sus toxinas y/o subproductos. (Braun, s.f)

## 13 FOTOGRAFÍAS TRABAJO DE LABORATORIO

**Figura No. 11** Preparación de área de trabajo bajo campana de flujo laminar.



**Figura No. 12** Desarrollo de diluciones de las muestras



**Figura No. 13** Estriado de las placas con la muestra en su agar correspondiente para llevar a incubación.

