



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

**Programa de Doctorado en Farmacología
Departamento de Farmacología, de Terapéutica y de Toxicología**

**Intoxicación por dietilenglicol en productos
de uso medicinal: Análisis de episodios en
el período 1990-2015**

Tesis doctoral 2017

Maria Inês Figueirinha Moital



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

**Programa de Doctorado en Farmacología
Departamento de Farmacología, de Terapéutica y de Toxicología**

TESIS DOCTORAL

Intoxicación por dietilenglicol en productos de uso medicinal: Análisis de episodios en el período 1990-2015

Memoria presentada por la licenciada en Geología Maria Inês Figueirinha Moital para optar al título de doctora por la Universitat Autònoma de Barcelona en el programa de doctorado de Farmacología, bajo la dirección de Josep-Eladi Baños Díez y Fèlix Bosch Llonch, profesores del Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud de la Universitat Pompeu Fabra, y la tutorización del profesor Magí Farré Albaladejo, profesor del Departamento de Farmacología, de Terapéutica y de Toxicología de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Maria Inês Figueirinha Moital

Josep-E Baños

Félix Bosch

Magí Farré

Josep-Eladi Baños i Díez, Catedràtic de Farmacologia de la Universitat Pompeu Fabra, i
Fèlix Bosch i Llonch, professor associat de la Universitat Pompeu Fabra,

FAN CONSTAR:

Que la memòria presentada por Maria Ines Figueirinha Moital amb el títol “**Intoxicación por dietilenglicol en productos de uso medicinal: análisis de episodios en el período 1990-2015**”, ha estat realitzada sota la seva direcció i reuneix les condicions per ser presentada per optar al grau de Doctor.

I perquè consti als efectes oportuns signen el present certifica a Barcelona, a 6 de Juny de 2017,

Signat: Prof. Josep-E. Baños

Signat: Prof. Fèlix Bosch

AGRADECIMIENTOS

Más de lo que predecía, la realización de la tesis cambió mi perspectiva de vida. Me mostró como lo que parece imposible no lo es, mismo cuando lo creemos, y que todo es más fácil (y solo así posible) cuando tenemos la suerte de disponer de la comprensión, ayuda y paciencia de los que nos rodean.

A Josep-Eladí Baños y Félix Bosch, mis incansables directores, les agradezco todos los sabios consejos y orientaciones, que llegarán más allá de la tesis. Sin duda, enseñanzas de vida de las cuales no me olvidaré jamás, que mostraron su enorme generosidad y sin las cuales no habría sido posible terminar este trabajo. A Magí Farré, mi tutor, por toda la confianza.

A mis hijos Pedro e João por todo su amor, por todas las alegrías, abrazos y besitos que llenan de fuerza y energía para llegar más allá.

¡A Hugo le agradezco por todo! Por el día a día, por los festivos medio festivos /medio estudio, por los fines de semana que pasó solo con los niños, por la paciencia de oír lo que no tengo coraje de decir a nadie más, por la comprensión, por los refuerzos positivos pero sobre todo por ser el padre y el marido fantástico y estar siempre presente.

A los que me transmitieron los valores y principios ciertos para la vida, mis Padres. Por su apoyo, su amor, por los fantásticos abuelos que son y por su incansable paciencia.

A las abuelas y abuelos de Pedro e João por las tardes con ellos, las semanas de ferias y las ayudas del día a día que facilitaron en mucho que fuera posible realizar este trabajo.

A Cinda y Quim por su presencia constante en mi vida y por el apoyo en todos los momentos.

A la gran-culpable de haber iniciado esta aventura, Ana, por haberlo hecho, pero también por todo el apoyo y por todo lo que me ha enseñado.

A Isabel, por haber acreditado en una geóloga, por su tutoría y por su motivación en momentos cruciales de esta caminata. Estará presente para siempre en mi vida porque las memorias son eternas.

A mis padres de préstamo, Judite y Mario, que me acogieron en la “capital” para esta etapa profesional y académica. Por los consejos y palabras fundamentales para a “tener los pies en el suelo” en los momentos ciertos.

A la Dra. Iris por la “orientación” de pensamientos. Por permitir que me entendiera mejor y acreditar que es posible llegar, y llegar bien.

A la familia y amigos, por la paciencia en los momentos en que estaba presente pero parecía no estar, por el apoyo con los niños pero, sobre todo, por todos los momentos con vosotros que me dieron fuerza para seguir trabajando.

Gracias a todos por la contribución, más o menos activa pero siempre esencial, para que fuera posible llegar al momento de escribir estas palabras.

RESUMEN

La falsificación y la contaminación de productos de uso medicinal es un grave problema actual con un impacto sanitario, social y económico. La primera tragedia asociada al empleo de medicamentos con sustancias tóxicas se debió a la comercialización de un preparado de sulfanilamida en el que empleó como solvente el dietilenglicol (DEG) que llevó a la promulgación de la *Federal Food, Drug and Cosmetic Act, 1938*, el cambio legislativo más destacado de la historia de la reglamentación farmacéutica. A pesar del impacto de este caso y del reconocimiento de su toxicidad en humanos se han detectado 16 episodios más de intoxicación por DEG desde 1937, a pesar los cambios legislativos y la publicación de normas de control de la calidad de medicamentos.

En este trabajo se analizaron los diversos episodios de intoxicación por DEG utilizado en la preparación de medicamentos durante el período 1990-2015 con los siguientes objetivos: 1) Determinar las características epidemiológicas y sociológicas de las principales intoxicaciones masivas por DEG en productos de uso medicinal; 2) Analizar su repercusión en la prensa general escrita, tanto a nivel global como por país de aparición; y 3) Revisar las medidas legislativas que se tomaron tras las intoxicaciones masivas y su impacto en la prevención de nuevos episodios.

La búsqueda sistemática en bases de datos científicas (*Medline* y *EMBASE*) y en *Google Scholar*, permitió identificar de 12 episodios en 9 países a través del análisis de 84 publicaciones. La mayoría de los episodios ocurrieron en países en vías de desarrollo (11/12) e implicaron jarabes de paracetamol (7/12). Con excepción del episodio ocurrido en un país desarrollado (Francia), la fabricación del producto final se realizó en laboratorios locales. El conocimiento y la alerta de los profesionales sanitarios, la sensibilización de las autoridades para iniciar las investigaciones y la recogida de la medicación tras la identificación del agente tóxico fueron los factores críticos en la minimización del impacto de los episodios.

La investigación periodística publicada en el *New York Times* sobre los episodios de Haití y Panamá fue crucial para la identificación del origen del producto tóxico. La prensa general escrita tuvo su mayor impacto en el episodio de Panamá contribuyendo a la alerta del episodio pero especialmente en el proceso de defensa de los derechos de afectados.

Panamá fue identificado también como el episodio con mayores repercusiones en los cambios reglamentarios y en la implementación de la legislación, con efectos internos pero también en

otros países. Globalmente, se identificaron 21 medidas legislativas asociadas a los episodios de intoxicación de las cuales destaca la creación de agencias reglamentarias en Nigeria y Argentina.

Sin embargo, y a pesar del incremento del control de calidad de medicamentos resultante de las medidas implementadas a lo largo de los últimos 25 años, estas no parecen ser suficientes para la prevención de episodios futuros. Esta deberá incluir medidas que procuren una adaptación a las características y aspectos culturales de los países en vías de desarrollo, pero también acciones que permitan la capacitación de los profesionales de salud y la población en la identificación de episodios de intoxicación por productos falsificados, así como la sensibilización de las autoridades de cada país.

SUMMARY

Counterfeiting and contamination of medicines is a serious problem today with public health, social and economic impact. The first tragedy associated with the use of medicines contaminated with toxic substances was due to the commercialization of an Elixir Sulfanilamide preparation tainted with diethylene Glycol (DEG), used as a solvent, that led to the enactment of the *Federal Food, Drug and Cosmetic Act, 1938*, the most relevant regulatory change in the history of pharmaceutical regulation. Despite several legislation changes, guidelines implementation to improve medicine quality control and the recognition of the impact of this case in humans, 16 additional episodes of DEG intoxication were detected since 1937.

In this thesis DEG-associated intoxication episodes that happened between 1990-2015 were analyzed with the following objectives: 1) To determine the epidemiological and sociological characteristics of main mass intoxications by DEG in medicines; 2) To analyze its impact on local general written press and global publications; and 3) To review the legislative initiatives implemented after DEG-relative massive intoxications and their impact on the prevention of new episodes.

The systematic search in scientific databases (Medline and EMBASE) and in google Scholar resulted in the identification of 12 episodes from 9 countries, based on the analysis of 84 publications. Most episodes occurred in developing countries (11/12) and were associated with paracetamol liquid formulations (7/12). With the exception of one episode in a developed country (France), the manufacture of the final product was carried out in local laboratories. The critical factors for minimizing episodes' impact were healthcare professionals' knowledge and alertness, healthcare authorities' awareness to early initiation of investigations and quick recall of medication after identification of the toxic substance.

The New York Times journalistic research on the Haitian and Panamanian episodes was crucial for the identification of the origin of the toxic product. The written general press had its greatest impact on the episode of Panama contributing to the alert of the episode but especially in the process of defending the rights of those affected.

Panama was also identified as the episode with the greatest impact on regulatory changes and implementation of legislation, with internal effects but also abroad, in other countries. Globally,

this analysis identified 21 legislative measures associated with poisoning DEG episodes, including the establishment of regulatory agencies in two countries, Nigeria and Argentina.

However, and despite the increase in quality control of medicines, resulting from legislation and regulations implemented over the last 25 years, these do not seem to be sufficient for the prevention of new episodes. The implementation of new measures should seek to adapt to each country specific characteristics and cultural aspects of developing countries. It should also be considered actions that allow training of healthcare professionals and population in the identification of episodes of poisoning by counterfeit medicines, as well as actions that increase awareness of the authorities of each country.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	4
ÍNDICE DE FIGURAS	6
ÍNDICE DE TABLAS	9
1. INTRODUCCIÓN	12
1.1. Primera revolución farmacológica: las sulfamidas.....	13
1.2. Primera Intoxicación masiva por dietilenglicol	14
1.3. Propiedades físicas y químicas del dietilenglicol	19
1.4. Intoxicación por DEG.....	21
1.4.1 Información general.....	21
1.4.2 Toxicocinética.....	24
1.4.3 Manifestaciones clínicas.....	25
1.4.4 Diagnóstico y tratamiento de la intoxicación.....	25
1.5. Reglamentación farmacéutica – Aspectos históricos.....	26
1.5.1 Antecedentes históricos.....	26
1.5.2 La legislación en los Estados Unidos	27
1.5.3 Legislación en Europa.....	31
1.5.4 Desarrollo reglamentario global	34
1.6. Reglamentación farmacéutica – Situación actual	36
1.6.1. Reglamentación en Estados Unidos	37
1.6.2. Reglamentación en Europa	38
1.6.3. Reglamentación global.....	38
1.7. Fabricación de medicamentos	40
1.8. Intoxicaciones masivas por DEG.....	44
1.9. Pregunta de partida	47
2. HIPÓTESIS.....	48
3. OBJETIVOS.....	48
4. METODOLOGÍA.....	49
4.1. Fuentes de información y estrategia de búsqueda.....	49
4.2. Selección de artículos.....	57
4.3. Obtención de datos.....	58

5.	RESULTADOS	62
5.1.	Características epidemiológicas y sociológicas de las principales intoxicaciones masivas por DEG.....	69
5.1.1	Nigeria (1990).....	71
5.1.2	Bangladesh (1990-92).....	77
5.1.3	Argentina (1992)	83
5.1.4	Venezuela (1994).....	89
5.1.5	Haití (1995-96).....	90
5.1.6	India (1998) - paracetamol.....	99
5.1.7	India (1998) - Antitusígeno.....	104
5.1.8	Francia (2003).....	109
5.1.9	China (2006)	112
5.1.10	Panamá (2006)	122
5.1.11	Nigeria (2008/09)	135
5.1.12	Bangladesh (2009).....	142
5.1.13	Caracterización global de la información de todos los episodios recogidos.....	143
5.2	Repercusión en la prensa escrita	149
5.2.1	Repercusión en la prensa escrita de Bangladesh.....	151
5.2.2	Repercusión en la prensa escrita de Argentina.....	154
5.2.3	Repercusión en la prensa escrita de Francia.....	156
5.2.4	Repercusión en la prensa escrita de China	157
5.1.5	Repercusión en la prensa escrita de Panamá	160
5.2.6	Repercusión en la prensa escrita internacional (EEUU; RU; ES; IPS).....	167
5.3	Medidas legislativas tras las intoxicaciones masivas	170
5.3.1	Otras acciones relacionadas con la minimización del impacto de los episodios actuales y la prevención de los futuros.....	172
5.3.2	Revisión de las medidas legislativas y acciones por país y con impacto global	174
5.3.3	Revisión de las medidas legislativas y acciones en Nigeria	175
5.3.4	Revisión de las medidas legislativas y acciones en Bangladesh.....	178
5.3.5	Revisión de las medidas legislativas y acciones en Argentina.....	180
5.3.6	Revisión de las medidas legislativas y acciones en Venezuela.....	183
5.3.7	Revisión de las medidas legislativas y acciones en India	185

5.3.8	Revisión de las medidas legislativas y acciones en Francia.....	187
5.3.9	Revisión de las medidas legislativas y acciones en China	189
5.3.10	Revisión de las medidas legislativas y acciones en Panamá	191
5.3.11	Revisión de las medidas legislativas y acciones en Estados Unidos.....	195
5.3.12	Revisión de las medidas legislativas y acciones en Europa	198
5.3.13	Revisión de las medidas legislativas y acciones globales	200
5.3.14	Relación entre medidas legislativas y episodios de intoxicación por DEG.....	204
6.	DISCUSIÓN.....	205
6.1.	Aspectos Generales.....	205
6.2.	Análisis de resultados.....	207
6.2.1	Detección de los episodios de intoxicación.....	208
6.2.2	Errores que condujeron a los episodios de intoxicación.....	210
6.2.3	Los medios de minimización de los episodios de intoxicación	215
6.2.4	Medidas legislativas en respuesta a episodios de intoxicación por DEG	217
6.2.5	Repercusión en la prensa general escrita	219
6.3.	Implicaciones de futuro.....	220
6.4.	Limitaciones del estudio.....	224
7.	CONCLUSIONES	228
8.	REFERENCIAS.....	230
9.	ANEXOS	243
9.1.	Anexo I – Publicaciones de prensa escrita seleccionadas para análisis.....	I-1

ABREVIATURAS

AMA	<i>American Medical Association</i>
ANMAT	<i>Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica</i>
ANSM	<i>Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé</i>
APEC	<i>Asia Pacific Economic Cooperation</i>
ASEAN	<i>Association of South East Asian Nations</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CDSCO	<i>Central Drugs Standard Control Organization</i>
CEFIC	<i>European Chemical Industry Council</i>
CFDA	<i>China Food and Drug Administration</i>
CFR	<i>Code of Federal Regulations</i>
CNSC	<i>China National Service Corporation</i>
COA	<i>Certificate of Analysis</i>
CPMP	<i>Committee on Propriety of Medical Products</i>
CSD	<i>Committee on the Safety of Drugs</i>
CSS	<i>Caja de Seguro Social</i>
CTD	<i>Chemical Trading and Consulting</i>
DEG	<i>Dietilenglicol</i>
DGA	<i>Ácido Diglicólico</i>
DGDA	<i>Directorate General of Drug Administration</i>
DHHS	<i>Department of Health & Human Services</i>
DPM/MT	<i>Direction de la Pharmacie, du Médicament et de la Médecine Traditionnelle</i>
EEUU	<i>Estados Unidos de América</i>
EFTA	<i>European Free Trade Association</i>
EIS	<i>Epidemic Intelligence Service (departamento de epidemiología del CDC)</i>
EMA /EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FECC	<i>European association of chemical distributors</i>
FMOH	<i>Federal Ministry of Health</i>
GCC	<i>Gulf Cooperative Countries</i>
GMP	<i>Good Manufacturing Practices</i>
HEAA	<i>2-hydroxyethoxyacetic acid</i>
HUEH	<i>University General Hospital Port-au-Prince</i>

ICDRA	<i>International Conference of Drug Regulatory Authorities</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
IECA	Inhibidores de la Enzima de Conversión de la Angiotensina
INHRR	Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel
IPEC	<i>International Pharmaceutical Excipients Council</i>
IPS	<i>Inter Press Service</i>
IRA	Insuficiencia Renal Aguda
IV	Intravenosa
JUTH	<i>Jos University Teaching Hospital</i>
MINSA	Ministerio de la Salud de Panamá
NAFDAC	<i>Nigerian National Agency for Food and Drug Administration and Control</i>
N-FELTP	<i>Nigeria Field Epidemiology and Laboratory Training Program</i>
NCID	<i>National Center for Infectious Diseases</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
OTC	Over the Counter - medicamentos no sujetos a prescripción médica
PANDRH	<i>Pan American Network on Drug Regulatory Harmonization</i>
SADC	<i>South African Development Community</i>
SERTOX	Servicio de Toxicología del Sanatorio de Niños
SFDA	<i>State Food and Drug Association</i>
SSFFC	<i>Substandard, Spurious, Falsely labelled, Falsified and Counterfeit</i>
USP	<i>U.S. Pharmacopeia</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Fórmula estructural del dietilenglicol.....	19
Figura 2 - Metabolismo del dietilenglicol ³⁷	22
Figura 3 - Proceso de selección de artículos a partir de la búsqueda en <i>Pubmed</i> , <i>Embase</i> y <i>Google Scholar</i> – objetivo 1.....	63
Figura 4 - Frecuencia de artículos seleccionados para la recogida de datos por año de publicación	64
Figura 5– Frecuencia de los principales tipos de publicaciones por año de publicación	65
Figura 6 - Proceso de selección de artículos a partir de la búsqueda en periódicos generalistas de cada país involucrado en episodios de intoxicación por DEG, EEUU, Reino Unido, España e IPS – objetivo 2.....	65
Figura 7 - Proceso de selección de artículos en respuesta al objetivo 3 (a partir de las búsquedas realizadas para los objetivos 1 y 2 y de búsquedas en las páginas web de las entidades reglamentarias de cada país)..	68
Figura 8 – Representación geográfica de los países involucrados en los episodios de intoxicación por DEG en el período del estudio.....	70
Figura 9 – Cronología de los acontecimientos relacionados con el episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Nigeria (1990).....	74
Figura 10 – Cronología de los acontecimientos relacionados con el episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Bangladesh (1990-92).....	79
Figura 11 - Cronología de los acontecimientos relacionados con el episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Argentina (1992).....	86
Figura 12- Circuito del producto contaminado (materia prima – glicerina) utilizado en el episodio de Haití (1995-96).....	94
Figura 13 – Cronología de los acontecimientos relacionados con el episodio de intoxicación por DEG que tuvo lugar en Haití (1995 – 96).....	95
Figura 14 - Cronología de los acontecimientos relacionados con el episodio de intoxicación por DEG ocurrido en India (1998) - paracetamol	101
Figura 15 - Cronología de los acontecimientos relacionados con el episodio de intoxicación por DEG ocurrido en India (1998) – antitusígeno.....	106
Figura 16- Cronología de los acontecimientos relacionados con el episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Francia (2003).....	111
Figura 17- Cronología de los acontecimientos relacionados con el episodio de intoxicación por DEG ocurrido en China (2006)	114
Figura 18 - Cronología de los acontecimientos relacionados con el episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Panamá (2006)	126

Figura 19 – Circuito del producto contaminado (materia prima – glicerina) utilizado en el episodio de Panamá (2006)	128
Figura 20 – Cronología de los acontecimientos relacionados con el episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Nigeria (2008-09).....	138
Figura 21 - Porcentaje de artículos seleccionados de los periódicos de Bangladesh por tipo de artículo sobre el total de 45 artículos analizados	151
Figura 22 - Frecuencia de artículos publicados en periódicos de Bangladesh, por año de publicación.....	152
Figura 23- Frecuencia de artículos de Bangladesh por episodio de intoxicación (1990/92 y 2009) y por año de publicación	153
Figura 24 - Porcentaje de artículos seleccionados a partir de los periódicos de Argentina por tipo de artículo sobre el total de 14 artículos analizados	154
Figura 25– Frecuencia de artículos publicados en periódicos de Argentina por año de publicación.....	155
Figura 26 - Porcentaje de artículos seleccionados a partir de los periódicos de China por tipo de artículo sobre el total de 35 artículos analizados	157
Figura 27- Frecuencia de artículos publicados en periódicos de China por año de publicación.	158
Figura 28 - Porcentaje de artículos seleccionados a partir de los periódicos de Panamá por tipo de artículo sobre el total de 35 artículos analizados	160
Figura 29 - Frecuencia de artículos publicados en periódicos de Panamá por año de publicación	161
Figura 30– Frecuencia de publicaciones por año sobre “Denuncias / Acciones de afectados” y “Apoyo/ Indemnización a los afectados” y relación con la confirmación del gobierno de Panamá.	165
Figura 31 - Frecuencia de publicaciones por año sobre “Proceso Judicial/Sanciones/Juicio” y publicaciones relacionadas con relato de investigaciones o hechos de Panamá.	166
Figura 32 - Porcentaje de artículos seleccionados a partir de los periódicos internacionales por tipo de artículo sobre el total de 38 artículos analizados.....	167
Figura 33 - Frecuencia de artículos publicados en los periódicos internacionales por año de publicación. ...	168
Figura 34 - Frecuencia de medidas legislativas por año de publicación.....	171
Figura 35 - Frecuencia de acciones por año de publicación	173
Figura 36 - Cronología de las medidas legislativas y acciones en Nigeria	177
Figura 37 - Cronología de las medidas legislativas y acciones en Bangladesh	179
Figura 38 - Cronología de las medidas legislativas y acciones en Argentina	182
Figura 39 - Cronología de las acciones implementadas en Venezuela.....	184
Figura 40 - Cronología de las medidas legislativas y acciones implementadas en India	186
Figura 41 - Cronología de las acciones implementadas en Francia	188
Figura 42 - Cronología de las medidas y acciones implementadas en China	190

Figura 43 - Cronología de las medidas implementadas en Panamá	193
Figura 44 - Cronología de las acciones implementadas en Panamá.....	194
Figura 45 - Cronología de las medidas y acciones implementadas en EEUU	197
Figura 46 - Cronología de las medidas y acciones implementadas en Europa.....	199
Figura 47 - Cronología de las medidas implementadas por organizaciones con impacto global	202
Figura 48 - Cronología de las acciones implementadas por organizaciones con impacto global.....	203
Figura 49 – Impacto de los episodios de intoxicación por DEG en la implementación de medidas legislativas y/o acciones.....	204
Figura 50 a - Circuito simplificado de producción y comercialización de productos de uso medicinal e ilustración del circuito y eventos críticos en los episodios de Haití (1995), Panamá (2006) y China (2006)..	213
Figura 51 b – Circuito simplificado de producción y comercialización de productos de uso medicinal y cuantificación de errores críticos en el circuito.....	214

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 – Dosis mínimas y máximas letales y no letales de elixir de sulfanilamida por grupo (72% de dietilenglicol).....	23
Tabla 2 – Principales cambios reglamentarios relacionados con medicamentos en los Estados Unidos ^{8,10,4,31,52}	29
Tabla 3 - Hechos reglamentarios relacionados con medicamentos y dispositivos médicos más relevantes en Europa ^{52, 53, 55,56}	32
Tabla 4 – Intoxicaciones por dietilenglicol asociadas a productos farmacéuticos ^{41,81,,}	44
Tabla 5 – Bases de Datos y palabras clave por objetivo utilizados en la búsqueda	51
Tabla 6 – Criterios de selección de artículos por cada objetivo	57
Tabla 7 – Variables de la hoja de extracción de datos – Objetivo 1	58
Tabla 8 - Variables de la hoja de recogida de datos – Objetivo 2.....	60
Tabla 9 - Variables de la hoja de recogida de datos – Objetivo 3.....	60
Tabla 10 – Número de artículos por tipo de publicación (n=84)	64
Tabla 11 - Número de títulos por país resultantes de la búsqueda con las palabras clave definidas (número de título, artículos seleccionados y tasa de inclusión)	66
Tabla 12 – Artículos identificados en relación con el episodio de intoxicación por DEG que tuvo lugar en Nigeria (1990).....	72
Tabla 13 – Características metodológicas y principales resultados de los estudios originales del episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Nigeria (1990).....	75
Tabla 14 - Artículos identificados en relación con el episodio de intoxicación por DEG que tuvo lugar en Bangladesh (1990).....	77
Tabla 15 - Características metodológicas y principales resultados del estudio original del episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Bangladesh (1990-92).....	80
Tabla 16 - Artículos identificados en relación con el episodio de intoxicación por DEG que tuvo lugar en Argentina (1992).....	83
Tabla 17 - Características metodológicas y principales resultados de los estudios originales del episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Argentina (1992)	87
Tabla 18 - Artículos identificados en relación con el episodio de intoxicación por DEG que tuvo lugar en Venezuela (1994).....	89
Tabla 19 – Artículos identificados en relación con el episodio de intoxicación por DEG que tuvo lugar en Haití (1995-6)	90
Tabla 20 - Características metodológicas y principales resultados de los estudios originales del episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Haití (1995-96).....	96
Tabla 21 – Artículos identificados en relación con el episodio de intoxicación de paracetamol por DEG que tuvo lugar en India (1998)	99

Tabla 22 - Características metodológicas y principales resultados de los estudios originales del episodio de intoxicación por DEG ocurrido en India (1998) con paracetamol	102
Tabla 23 – Artículos identificados en relación con el episodio de intoxicación de un antitusígeno por DEG que tuvo lugar en India (1998)	104
Tabla 24 - Características metodológicas y principales resultados de los estudios originales del episodio de intoxicación por DEG ocurrido en India (1998) con un medicamento antitusígeno	107
Tabla 25 – Artículos identificados en relación con el episodio de intoxicación por DEG que tuvo lugar en Francia (2003).....	109
Tabla 26 – Artículos identificados en relación con el episodio de intoxicación por DEG que tuvo lugar en China (2006)	112
Tabla 27 - Características metodológicas y principales resultados de los estudios originales del episodio de intoxicación por DEG ocurrido en China (2006)	117
Tabla 28 – Artículos identificados en relación con el episodio de intoxicación por DEG que tuvo lugar en Panamá (2006)	122
Tabla 29 - Características metodológicas y principales resultados de los estudios originales del episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Panamá (2006)	130
Tabla 30 – Artículos identificados en relación al episodio de intoxicación por DEG que tuvo lugar en Nigeria (2008/9).....	135
Tabla 31 – Características metodológicas y principales resultados de los estudios originales del episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Nigeria (2008-09).....	139
Tabla 32 – Artículos identificados en relación con el episodio de intoxicación por DEG que tuvo lugar en Bangladesh (2009).....	142
Tabla 33 – Resumen de publicaciones, cronología de principales eventos y entidades involucradas en la investigación, por episodio de intoxicación identificado	145
Tabla 34 – Resumen de información del producto contaminado, casos y acciones por episodio de intoxicación identificado	147
Tabla 35 - Número de títulos y artículos seleccionados por país y por periódico	150
Tabla 36 - Número de artículos por tema principal (Bangladesh).....	153
Tabla 37 – Número de artículos por tema principal (Argentina).....	155
Tabla 38 -Número de artículos por tema principal (Francia)	156
Tabla 39 - Número de artículos por tema principal (China)	158
Tabla 40 - Número de artículos por asunto principal (Panamá).....	162
Tabla 41 - Número de artículos por asunto principal por año de publicación (Panamá).....	164
Tabla 42 – Clasificación de las noticias de periódicos internacionales por episodio principal de la publicación	168
Tabla 43 - Número de artículos por asunto principal (periódicos internacionales)	169
Tabla 44 – Medidas legislativas identificadas a partir del análisis de las búsquedas realizadas [#]	170
Tabla 45 – Tipo de medidas legislativas identificadas	171
Tabla 46 - Acciones identificadas a partir del análisis de las búsquedas realizadas	172

Tabla 47 – Clasificación de las acciones identificadas	173
Tabla 48 – Resumen del número de medidas legislativas y acciones por país / región	174
Tabla 49 - Identificación de los artículos y de otras fuentes de información para la caracterización de las medidas y acciones de Nigeria	175
Tabla 50 - Identificación de los artículos y otras fuentes de información identificados para caracterización de las medidas y acciones de Bangladesh	178
Tabla 51 - Identificación de los artículos y otras fuentes de información identificados para caracterización de las medidas y acciones de Argentina.....	180
Tabla 52 - Identificación de los artículos y otras fuentes de información identificados para caracterización de las medidas y acciones de India.....	185
Tabla 53 - Identificación de los artículos y otras fuentes de información identificados para caracterización de las medidas y acciones de Francia.....	187
Tabla 54 - Identificación de los artículos y otras fuentes de información identificados para caracterización de las medidas y acciones de China	189
Tabla 55 - Identificación de los artículos y otras fuentes de información identificados para caracterización de las medidas y acciones de Panamá.....	191
Tabla 56 - Identificación de los artículos y otras fuentes de información identificados para caracterización de las medidas y acciones de EEUU.....	195
Tabla 57 - Identificación de los artículos y otras fuentes de información identificados para caracterización de las medidas y acciones de Europa	198
Tabla 58 - Identificación de los artículos y otras fuentes de información identificados para caracterización de las medidas y acciones implementadas por entidades con impacto global.....	200

**It would indeed be a pity if this tragedy were to be repeated
again and again as more and more new remedies are put forth**

Deaths following elixir of Sulfanilamide-Massengill.

JAMA. 1937; 109:1367.

**The reality is that many low-income countries cannot ensure
the safety, efficacy and quality of medicines circulating in their markets**

Effective medicines regulation: ensuring safety, efficacy and quality.

WHO Policy Perspectives on Medicines. 2003

1. INTRODUCCIÓN

Durante todo el siglo XX los medicamentos contribuyeron indiscutiblemente al progreso de la medicina y a la mejora de la salud de la población.¹ Sin embargo, la introducción de nuevos fármacos no ha estado exenta de polémica y en determinadas situaciones ha alcanzado incluso el grado de tragedia.² Entre estas situaciones extremas se encuentran el desastre provocado por la talidomida que indujo miles de casos de focomelia o los casos de adenocarcinoma uterino en hijas de pacientes que habían consumido dietilestilbestrol para la prevención del aborto durante su embarazo.³ La primera de las tragedias históricas por el empleo de medicamentos que se refiere en los textos de farmacología fue la intoxicación por dietilenglicol (DEG) que el año 1937 provocó la muerte a más de 100 personas.⁴ Desafortunadamente, el adjetivo de histórica empleado anteriormente no sería del todo adecuado, puesto que los casos de intoxicación por este disolvente se han repetido a lo largo del siglo XX hasta reproducirse de manera incomprensible incluso durante el siglo XXI. La inexistencia de estudios exhaustivos que evalúen todas las intoxicaciones por dietilenglicol publicadas en la bibliografía internacional justificaría la necesidad de realizar el trabajo actual.

1.1. Primera revolución farmacológica: las sulfamidas

Si a principios del siglo XX la práctica de la medicina tenía como base la utilización de brebajes, pociones y extractos, a partir de la década de 1930 prosperaron nuevos fármacos como la insulina, las sulfamidas y la penicilina, que cambiaron de modo significativo la práctica de la medicina.⁵ La existencia de nuevas opciones terapéuticas revolucionó el tratamiento de algunas enfermedades. Por otra parte, la inexistencia de una reglamentación que garantizase el control de la fabricación, exportación y distribución de medicamentos, asociado a una globalización de su comercialización, llevó a un incremento de la circulación de sustancias tóxicas y fármacos falsificados, lo que representó una amenaza para la salud pública y resultó en muertes frecuentes por la utilización de medicamentos sin un control adecuado.⁶ De hecho, hasta la aprobación de la *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* en 1938 por el Congreso de los Estados Unidos, no se requería la prueba de seguridad de un fármaco antes de su comercialización en ningún país.⁷ La aprobación de la ley citada se considera como el cambio más destacado del entorno regulatorio farmacéutico en muchos años. La norma se promulgó como respuesta a una intoxicación masiva por una solución oral de sulfamidas, el elixir de sulfanilamida, que supuso la muerte de 107 personas en menos de un mes durante 1937.^{8,9,10,11}

La historia de las sulfamidas se había iniciado en 1932 con el descubrimiento de los efectos antibacterianos de un colorante, el Prontosil rojo, por Gerhard Domagk.^{12,13} Este investigador inició en 1930 la evaluación de la actividad anti-estreptocócica de diversos metales pesados y colorantes.^{14,15} A pesar de carecer de actividad *in vitro*, en 1935 se describió el efecto quimioterápico *in vivo* del Prontosil en ratones infectados con estreptococos. La publicación de estos resultados y los de su eficacia clínica favoreció su rápido empleo como antibiótico primero en Alemania y posteriormente en el resto de países. Las sulfamidas supusieron la primera revolución farmacológica en el tratamiento de enfermedades infecciosas.^{12, 16}

Poco después, el matrimonio Trefouel, dos químicos del Instituto Pasteur de París, presentaron el primer resumen de los resultados que demostraron que la sulfanilamida tenía un efecto quimioterápico comparable al Prontosil, así como otros derivados de la sulfanilamida. Estos datos, asociados a investigaciones posteriores, confirmaron que la sulfanilamida era, en realidad, el metabolito activo del Prontosil. Tal hallazgo tuvo un gran impacto en la difusión de la

sulfanilamida.¹⁷ A pesar del registro de la patente de Prontosil en 1934, la sulfanilamida ya había sido descrita en 1908 y no era elegible para tal protección lo que originó su fabricación competitiva. Así, en 1937 ya existían más de 100 empresas que la producían, lo que la convirtió en un producto de fácil acceso.^{12, 18}

1.2. Primera Intoxicación masiva por dietilenglicol

Long y Bliss introdujeron el empleo de las sulfanilamidas en los Estados Unidos de América (EEUU) en 1937.¹⁹ En pocos meses, varias compañías farmacéuticas presentaron marcas del fármaco al *Council on Pharmacy and Chemistry* de la *American Medical Association (AMA)* con el objetivo de ser aceptada e incluida en el *New and Non-official Remedies*.²⁰ En julio de 1937, la AMA publicó la aceptación de la sulfanilamida así como un resumen de sus características. El fármaco se indicó para el tratamiento de infecciones producidas por estreptococos β hemolíticos, en particular para la fiebre puerperal, erisipela, septicemia, amigdalitis e infecciones quirúrgicas.²⁰

La sulfanilamida se comercializó en cápsulas y comprimidos, pero el uso frecuente en niños aconsejaba la existencia de una forma líquida. La compañía farmacéutica S.E. Massengill Co. inició una evaluación de posibles solventes, que permitiesen la formulación de una solución oral con sabor aceptable. El fármaco era insoluble en los principales solventes utilizados para la fabricación de medicamentos y, como alternativa, el químico y farmacéutico jefe de la compañía, Harold Cole Watkins, investigó otros solventes no utilizados en la fabricación de productos farmacéuticos. El escogido como óptimo fue el DEG con el que se preparó el elixir de sulfanilamida.^{8,21} Por inexistencia de una regulación al respecto, en aquel momento no se realizaron pruebas de toxicidad en animales ni estudios clínicos con el producto final o con sus constituyentes aislados antes de su comercialización. El laboratorio de control de Massengill evaluó el elixir solamente en su aspecto, sabor y fragancia.²¹

Hasta esta fecha no se conocían datos de toxicidad del DEG en humanos pero existían dos estudios en animales que lo sugerían. Von Oettingen y Jirouch, en 1931, habían estudiado su toxicidad aguda y observaron la degeneración hidrópica del riñón. En este estudio la dosis mínima letal para ratones fue de 5 ml/kg, administrada por vía subcutánea mediante una solución del 50%.²² En 1937 Hagg y Ambrose estudiaron, además de la toxicidad aguda, los efectos crónicos de añadir

DEG en agua, concluyendo que concentraciones de 3 a 10% eran rápidamente letales.²³ Cuando se utilizaron concentraciones inferiores (0,03%-1%), no se afectó el crecimiento de los animales y su empleo durante 100 días no mostraba alteraciones renales ni hepáticas en dichos animales.^{24,25}

El elixir de sulfanilamida de Massengill estaba compuesto en 8% de sulfanilamida, un 72% de DEG, más un 20% de otros excipientes, esencialmente aromas (frambuesa), sacarina, amaranto, caramelo y agua. Sin embargo, esta información no estaba disponible para médicos ni pacientes.^{4,9, 21} La posología incluida en el prospecto era de 2 a 3 cucharaditas cada 4 h reduciendo después a 1 a 2 cada 24-48 h, continuando con esta dosis hasta la recuperación.²⁶ A pesar del secretismo de su composición, la comunidad médica inició su prescripción con entusiasmo. En poco más de un mes, del día 4 de septiembre hasta 15 de octubre de 1937, se fabricaron cerca de 1.000 litros del elixir.²¹ Los médicos tenían total libertad de decisión sobre la prescripción de fármacos que entendiesen que podían beneficiar a sus pacientes, independientemente de que los componentes del medicamento estuvieran presentes en la Farmacopea ni aprobados por la AMA.^{9,27}

El día 11 de octubre, la AMA *tuvo* conocimiento de los primeros casos de muerte tras la administración de elixir de sulfanilamida. Recibió un telegrama del presidente de la *Tulsa Country Medical Society*ⁱ, en el que describía las primeras 6 muertes identificadas y solicitaba información sobre su composición. El *Council on Pharmacy and Chemistry* de la AMA manifestó no tener conocimiento de ese preparado y que ellos no habían aprobado dicho medicamento. Tras esta comunicación, se enviaron muestras del elixir utilizado en Tulsa y del producido por Messengill para su análisis en el laboratorio de la AMA. La compañía farmacéutica envió también la fórmula del elixir, solicitando confidencialidad de la información compartida.²⁸

La primera alerta pública se realizó el día 18 de octubre a través de los periódicos y la radio. La publicación en JAMA fue el 23 de octubre y en ella se describían las 9 muertes de Tulsa y otras 4 en St. Louis tras la administración del elixir.^{27,28} Se alertaba de la presencia del DEG en su composición y de la inexistencia de datos sobre el solvente y de su prohibición en los productos de alimentación. Sin embargo, en esta fecha se desconocía si los efectos se debían solo al DEG o a la

ⁱ La *Tulsa Country Medical Society* es una organización profesional de médicos del condado de Tulsa – estado de Oklahoma (EEUU)

combinación de DEG y sulfanilamida. El hecho que uno de los pacientes había recibido tratamiento con comprimidos de sulfanilamida durante dos semanas antes de iniciar el tratamiento con el elixir, sin experimentar ningún problema de salud, parecía excluir la sulfanilamida como la responsable de las muertes.²⁷ Las pruebas químicas y farmacológicas se encontraban a cargo del laboratorio de la AMA que procuraba determinar los factores de toxicidad, para los que existía un número ilimitado de posibilidades, ya que la fórmula del elixir y sus mecanismos de fabricación no eran totalmente conocidos. Según la legislación vigente, la compañía no estaba obligada a divulgar la fórmula del elixir ni a realizar estudios farmacológicos o clínicos antes de la comercialización.²⁹

Los estudios en animales realizados por Geiling y Cannon concluyeron que el DEG era el componente tóxico presente en el elixir de sulfanilamida.^{24,28} Los resultados preliminares se incluyeron en el informe del laboratorio químico de la AMA²⁸ en noviembre de 1937 y los finales se publicaron en septiembre del año siguiente.²⁴ Los estudios, realizados en ratones, conejos y perros, evaluaron la toxicidad y la dosis letal de 4 sustancias: DEG puro, sulfanilamida pura, elixir de sulfanilamida-Messengill y elixir de sulfanilamida “sintético” desarrollado por el laboratorio químico de la AMA con sustancias puras en las mismas proporciones que el elixir de Messengill. Como objetivos adicionales se pretendía reproducir en animales sanos la situación clínica y patológica presentada por los pacientes que habían recibido dosis letales del elixir y determinar su agente tóxico. Los autores concluyeron que el agente tóxico era el DEG en base a la observación de la evolución clínica y las alteraciones hepáticas y renales, similares a los animales que recibieron el elixir de sulfanilamida-Messengill, el DEG puro y el elixir de sulfanilamida “sintético”. Además, la comparación de la administración de dosis iguales de sulfanilamida administrada pura y en el elixir de sulfanilamida-Messengill, demostró que la primera no era letal pero sí el segundo, con un patrón clínico y patológico semejante al descrito en los pacientes que lo recibieron.²⁸

La intervención inmediata de la AMA y de la *Food and Drug Administration* (FDA) minimizó el impacto de la comercialización del elixir de sulfanilamida. Inmediatamente después de haber recibido las primeras notificaciones el 14 de octubre, la FDA envió inspectores a Tulsa, a las oficinas de Massengill y a otras ciudades para investigar la distribución del elixir. De la investigación en la sede de Massengill se verificó que la compañía había enviado telegramas a sus clientes y vendedores en los días 15 y 16 de octubre, en los que se solicitaba la devolución de todo el *stock* de elixir. Sin embargo, los telegramas no hacían referencia al peligro de su consumo. El día

19 los inspectores insistieron a Massengill para que enviara nuevos telegramas a todas las personas que habían recibido el elixir, con el comentario expreso del peligro de su consumo y la petición de su devolución inmediata. Como resultado, un gran número de unidades de elixir fue devuelto al fabricante y quedó bajo control local o federal. A pesar de ello, para garantizar la recogida completa, la FDA asignó 239 inspectores para identificar todos los envases de elixir además de las alertas adicionales en los medios de comunicación.²¹

Calvery *et al.*⁹ realizaron un estudio detallado de los casos de muerte y de los individuos que siguieron el tratamiento con el elixir. En este informe se presentaron los datos de 105 pacientes que fallecieron. En la mayoría de ellos, el elixir se prescribió para el tratamiento de infecciones que no amenazaban a la vida como gonorrea y amigdalitis. Un único médico prescribió el elixir a 100 de los 105 pacientes que finalmente fallecieron. Los primeros síntomas fueron náuseas y vómitos y, en algunos casos, cefalea. Con administración continuada se observó poliuria transitoria, seguida de oliguria y anuria. Frecuentemente describían dolor lumbar y abdominal. En fases avanzadas se presentó somnolencia y coma con respiración lenta y profunda. El tiempo medio de supervivencia desde la primera administración fue de 9,4 días (2-22 días). La dosis media fue de 52,7 ml en niños (<16 años) y de 93,6 ml en adultos. En el mismo estudio se analizaron datos de 248 individuos, de los más de 260 que sobrevivieron tras la administración del elixir. En su mayoría, los efectos gastrointestinales condujeron a la supresión de la medicación, lo que afortunadamente minimizó el número de muertes.⁹

A pesar de los efectos trágicos de la comercialización del elixir, no se sancionó a la compañía farmacéutica responsable de su fabricación, ya que no había incumplido la legislación. La ley vigente en el momento de la tragedia era el *1906 Pure Food and Drugs Act*.³⁰ Esta ley pretendía controlar la calidad en la composición de fármacos y productos alimentarios a través de la prohibición de la distribución de fármacos adulterados o mal rotulados y la inclusión de las cantidades de sustancias peligrosas o adictivas en la etiqueta, así como el seguimiento de las normas oficiales la *United States Pharmacopeia* y el *National Formulary*. Sin embargo, no requería ningún registro o evaluación de seguridad o eficacia pre-comercialización. De hecho, Massengill, a pesar de la evidencia del peligro de consumo de DEG, fue apenas responsabilizada por la utilización del término elixir en una solución que no contenía alcohol. Solo se la multó con 26.100

dólares, si bien representó la mayor multa aplicada por incumplimiento de la *1906 Pure Food and Drugs Act*.^{10,4,31,32}

Tras la tragedia del elixir de sulfanilamida, en diciembre de 1937 se presentó en el Congreso de los EEUU una propuesta de decreto ley que incluía la evaluación obligatoria de seguridad pre-comercialización. La *1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act*, firmada por el presidente Franklin D. Roosevelt en junio de 1938, se convirtió en la primera ley mundial que requería la evaluación científica de la seguridad previa a la comercialización del fármaco y la sumisión pre-comercialización de las nuevas solicitudes a la FDA, lo que reforzó la autoridad de esta entidad.^{8,4} De hecho, este cambio regulador está considerado como el responsable de la transformación de la FDA en la entidad actual y es, hasta hoy, el marco más relevante de reglamentación farmacéutica los EEUU y de referencia para el resto de países.³³

La tragedia del elixir de sulfanilamida constituyó el primer suceso trágico relacionado con el empleo de medicamentos. Sin embargo, a diferencia de casos posteriores, no fue el principio activo el causante del desastre sino uno de sus excipientes, el DEG. Es por ello que no sería correcto hablar del desastre de la sulfanilamida, sino que debería hablarse de la tragedia del elixir de sulfanilamida o, como desafortunadamente comentaremos por producirse con otros medicamentos o incluso alimentos, de las tragedias del DEG.

1.3. Propiedades físicas y químicas del dietilenglicol

El dietilenglicol (DEG) o glicoldietileno (número CAS 111-46-6)ⁱⁱ es un compuesto orgánico, con fórmula molecular $C_4H_{10}O_3$ (Figura 1) y peso molecular 106.1204. Es un compuesto líquido, higroscópico, viscoso, incoloro, prácticamente sin olor y con un sabor dulce, miscible en agua, alcohol, éter, acetona y etilenglicol. Su punto de fusión es $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y el de ebullición $246\text{ }^\circ\text{C}$. La presión del vapor es $<0,01\text{ KPa}$ a $20\text{ }^\circ\text{C}$.^{34,35}

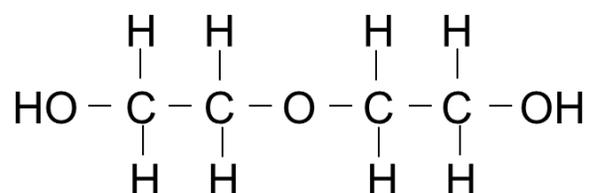


Figura 1 - Fórmula estructural del dietilenglicol

El DEG no existe como producto natural. Se obtiene por calentamiento de óxido de etileno y etilenglicol, formando dos moléculas de etilenglicol unidas por un enlace éter.³⁶ El DEG tiene una reactividad química relativamente baja y no se inflama a temperatura ambiente. Sus propiedades físicas le confieren buenas características como solvente para productos insolubles en agua. Actualmente es ampliamente utilizado como anticongelante, líquido para frenos, lubricante, suavizante textil, producto intermedio en la síntesis química, secado industrial, tintas y productos de cosmética, entre otras indicaciones.^{37,35} Sin embargo, debido a su toxicidad para humanos y animales fue incluido en la directiva principal del Consejo Europeo (67/548/CEE, adaptada por la directiva 2004/73/CE) que reglamenta la clasificación, embalaje y etiquetado de sustancia peligrosas, siendo clasificado como sustancia nociva (Xn) con fase de riesgo R22 (nocivo si se ingiere).³⁸

Desde el punto de vista físico y químico, se asemeja a la glicerina ($C_3H_8O_3$) y al propilenglicol ($C_3H_8O_2$), lo que permite su utilización como sustituto e incluso la contaminación con estas dos

ⁱⁱ **Sinónimos del Dietilenglicol:** 2-(2-hydroxyethoxy)ethane-2-ol; bis(2-hydroxyethyl) ether; Brecolane ndg; Deactivator H; EG; Dicol; Diglycol; β,β' -Dihydroxyethyl ether; Dissolvant APV; Ethanol, 2,2'-oxydi-; Ethylene diglycol; Glycol ether; Glycol ethyl ether; 3-Oxa-1,5-pentanediol; 2,2'-Oxybisethanol; 2,2'-Oxydiethanol; TL4N; 2,2'-dihydroxyethyl ether; Dihydroxydiethyl ether; 3-Oxapentane- 1,5-diol; 2,2'-Oxyethanol; 2,2'-Oxydiethanol; Deactivator E

sustancias en la cadena de fabricación.³⁹ Los límites autorizados de DEG en glicerina y propilenglicol definidos por la Farmacopea Europea son de 0,1% y 0,4% (sumatorio de etilenglicol y DEG), respectivamente.⁴⁰ La *U.S Pharmacopeia*, establece un límite de 0,25% para la concentración total de etilenglicol y DEG en productos farmacéuticos.⁴¹

La determinación en suero, plasma u orina puede realizarse por cromatografía de gases y espectrometría de masas.^{35,37} La presencia de DEG en glicerina o etilenglicol puede establecerse por cromatografía de gases o por métodos basados en cromatografía líquida de alta resolución. Más recientemente se han estudiado métodos de determinación más exactos, robustos y de menor coste, como la cromatografía de capa fina de alto rendimiento que permite resultados válidos para la determinación de DEG en glicerina y propilenglicol en concentraciones superiores a 0,1%, que se considera un método más rápido y de menor coste, y la cromatografía de gases con detector de ionización por llama, que utiliza hidrógeno como gas transportador y auxiliar, lo que permite una reducción de los costes del análisis.^{39,42}

1.4. Intoxicación por DEG

1.4.1 Información general

La vía metabólica del DEG que origina la intoxicación no está todavía bien estudiada. Sin embargo, se sospecha que la más probable sea la oxidación (Figura 2). Los estudios en animales muestran la conversión del DEG en un aldehído y su rápido metabolismo por la aldehído deshidrogenasa al ácido 2-hidroxiacetico (*2-hydroxyethoxyacetic acid, HEAA*). Tras la observación de que el pretratamiento con un alcohol o con inhibidores de la aldehído deshidrogenasa disminuye la letalidad y evita los signos de toxicidad, se concluyó que el producto final de la oxidación del DEG, el HEAA, parece ser el responsable del síndrome tóxico renal y neurológico.³⁷ La identificación de HEAA como el único responsable por la toxicidad del DEG no está todavía confirmada. El ácido diglicólico (DGA), aparentemente resultado de la oxidación del HEAA, ha sido identificado como otro metabolito presente en los órganos diana. Un estudio realizado en ratas, publicado en 2011, mostró que las concentraciones de DGA en riñón e hígado eran semejantes a las concentraciones de HEAA tras administraciones de dosis elevadas de DEG, a pesar de que las concentraciones de HEAA en sangre eran 100 veces superiores.⁴³

En relación a la toxicidad celular, se observó una desestabilización de la membrana por acciones sobre los canales iónicos o la vía de fosfolípidos, una acumulación intracelular de metabolitos osmóticamente activos asociado a desplazamiento de fluidos trascelulares y el incremento de las concentraciones de HEAA y DGA. Todo ello conduce a una acidosis metabólica. El hecho que para dosis más bajas de DEG, con las cuales no se verificó lesión renal, no se verifique acumulación de metabolitos en los tejidos, refuerza la relevancia de la retención de HEAA y DGA en los tejidos en la producción de toxicidad.^{37,43}

A pesar del número y la importancia de las intoxicaciones por DEG, el conocimiento de la toxicología y toxicocinética del DEG en humanos no es muy conocido. De acuerdo con la revisión de Schep *et al.*,³⁷ los datos provienen, en su mayoría, de estudios experimentales en animales. Estos han mostrado que la administración de DEG oral a ratones e intravenosa a conejos origina la destrucción del epitelio de los túbulos renales, lo que acaba provocando obstrucción urinaria y uremia. En ratones la administración de agua con concentraciones de 0,5% a 1% de DEG

(aproximadamente 30 ml/día) no causa lesiones renales; sin embargo, concentraciones de 3% a 5% sí las provocaron e incluso produjeron la muerte de los animales. En conejos la administración intravenosa de 1-2 ml/kg causó el mismo cuadro en menos de una semana.²⁵

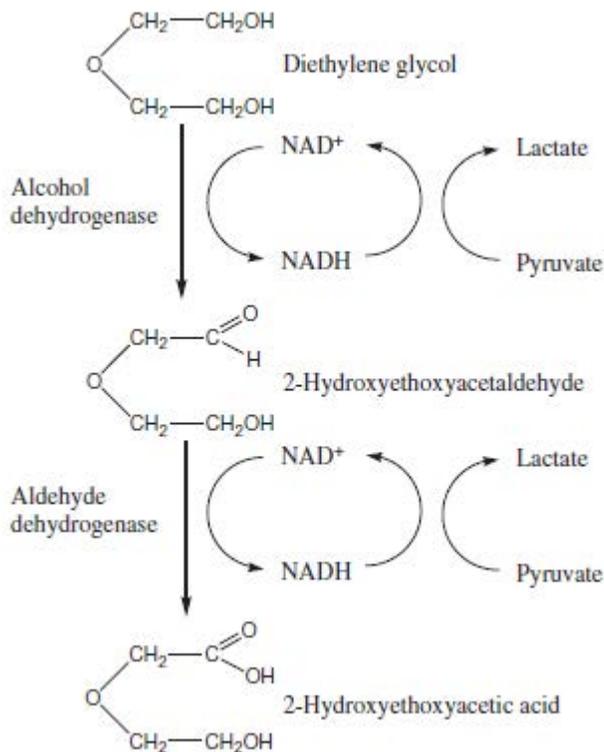


Figura 2 - Metabolismo del dietilenglicol³⁷

Sin embargo, los datos existentes no permiten definir una dosis letal en humanos. Los resultados obtenidos en animales permiten reproducir los efectos clínicos y patológicos observados en intoxicaciones masivas o casos clínicos de intoxicación por DEG en humanos. La extrapolación de dosis letales no es lineal entre especies, si bien los resultados apuntan a una mayor resistencia a la toxicidad del DEG en ratones que en humanos.⁴⁴ La información disponible en éstos proviene del análisis de intoxicaciones masivas, ocurridas a lo largo de los años y que han tenido como base la descripción de los familiares y el contenido restante en los envases. Del análisis detallado de los datos de los pacientes involucrados en la tragedia del elixir de sulfanilamida realizado por Calvery et al,⁹ se observó una superposición de las dosis letales y no letales (Tabla 1), lo que no permitió la definición de su rango en humanos. La complejidad de la determinación de una dosis letal es

reforzada por datos de un estudio que evaluó los casos de intoxicación masiva ocurridos en Argentina, y que estimó un rango de dosis letal muy inferior a los presentados en otros estudios (0,014 - 0,170 mg/Kg).⁴⁵

Tabla 1 – Dosis mínimas y máximas letales y no letales de elixir de sulfanilamida por grupo (72% de dietilenglicol).

Grupo etario	Edad	Dosis mínima letal (ml)	Dosis máxima letal (ml)	Edad (años)	Dosis mínima NO letal (ml)	Dosis máxima NO letal (ml)
Niños	7 meses 12-16 años	5	120	1-14	3	105
Adultos	17-78 años	20	240	>15	1	240

Adaptado de Calvery *et al.*⁹

Además de los datos de intoxicaciones masivas, se conocen exposiciones de la población general al DEG a través de productos alimentarios contaminados, contacto dérmico, anticongelantes domésticos, utilización y/o administración de productos farmacéuticos, cosméticos y pastas dentífricas o ingestión intencional con el objetivo de sustitución de sustancias alcohólicas. Los datos de consumo accidental de propilenglicol contaminado con DEG mostraron que los pacientes no presentaron efectos indeseables expuestos a dosis medias de 11 mg (2-22 mg). Sin embargo, no se conocen los efectos de la exposición crónica a dosis bajas de DEG.⁴⁶ En relación a la exposición tópica al DEG, los datos son todavía más escasos. Cinco casos descritos en España (1985) resultaron en muerte tras el tratamiento tópico de quemaduras con sulfadiazina de plata con concentraciones de DEG del 6,2 a 7,1 g/kg de medicamento. Los pacientes desarrollaron oliguria entre el tercero y el sexto día de tratamiento, seguida de insuficiencia renal y alteraciones neurológicas graves. Se verificó además la presencia de alteraciones hepáticas en un paciente.⁴⁷ En base a los datos disponibles, por tanto, se estima que la dosis letal en humanos sería de 1 mg/kg, aunque no existen datos concluyentes que confirmen esta información.⁴⁸

1.4.2 Toxicocinética

La absorción de DEG por vía oral es casi inmediata.⁴⁹ La administración oral de 1 ml/Kg, 5 ml/Kg y 10 ml/Kg a ratones permitió obtener concentraciones plasmáticas en 10-14 min, 4 min y 2 min, respectivamente. Las concentraciones máximas determinadas al final de 25-120 min correspondieron a 5-10% de la dosis administrada permitiendo establecer que el DEG fue rápidamente absorbido por los tejidos y excretado en la orina. Se estudió su actividad para dosis de 5 ml/Kg. Inmediatamente después de la administración oral, se observó actividad en la sangre, riñones, hígado y bazo, seguidos de cerebro, músculos y tejido adiposo. El DEG atravesó rápidamente la barrera hematoencefálica, con efectos sobre la conciencia al final de 20 min y concentraciones máximas al final de 3-4 h. La concentración renal de DEG fue superior a la de la sangre entre los 20 min y las 4 h, lo que demostró su relevancia como órgano excretor y su papel como principal órgano diana en la fase aguda de la intoxicación. De hecho, tras la administración oral de dosis de 1, 5 y 10 ml/Kg, se observó la eliminación en el plasma de 64%, 87% y 91% al final de un período de 12-16 h y de 69%, 87% y 91% al final de 16 h en orina.⁴⁹ Otro estudio realizado en ratones presentó resultados similares, con 80%-84% del DEG excretado en orina, 0,7%-2,2% en heces y 0,3%-1,3% en aire expirado.⁵⁰ La administración de dosis más elevadas de DEG, 1-10 ml/Kg, produjeron un incremento lineal del volumen de orina con un mismo valor de excreción (71,8%) al final de 24 h para la dosis de 1 ml/Kg y 8 h para las dosis más elevadas (5 y 10 ml/kg). Para dosis de 15 ml/kg, la diuresis fue seguida de oliguria y anuria tras 24-48 h.⁴⁹

El DEG es metabolizado principalmente en hígado, y como se ha citado, a través de su conversión en un aldehído y su rápido metabolismo a HEAA y DGA como resultado de la oxidación de la HEAA.^{37,43} Tras la administración de una dosis oral de 1 ml/kg en ratones, se observó que la media de DEG no metabolizado excretado en la orina era de 60% y la de HEAA del 30% después de 72 h. Para dosis de 5 ml/kg, el 61% no era metabolizado y el 21% se excretaba como HEAA.⁵⁰

La administración de DEG se asoció a alteraciones del equilibrio ácido-base, con ligeras alteraciones compensadas con hiperventilación tras 1 ml/kg y acidosis metabólica moderada compensada después de 24 h tras 5 ml/kg. Sin embargo, para 10 ml/kg se observó acidosis metabólica grave a las 2 h de la administración con un incremento hasta las 10 h, lo que resultó en un pH = $7,1 \pm 1,9$ con concentraciones máximas de HEAA en orina. La administración en ratones de

12,5 ml/kg originó una disminución abrupta del pH, acumulación de ácido láctico con desarrollo de acidosis metabólica no compensada tras 24 h. Los resultados del estudio de Heilmair *et al.*⁴⁹ permitieron también observar que la oxidación del DEG en HEAA se acompañaba por un incremento de la concentración de lactato y disminución de piruvato, lo que contribuía a la acidosis metabólica.

1.4.3 Manifestaciones clínicas

Los efectos clínicos de la exposición a DEG son bien conocidos y se basan en las descripciones de las intoxicaciones. Se inician con síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal y a veces diarrea), apariencia de embriaguez y desarrollo de acidosis metabólica. Estos síntomas pueden aparecer poco después de la ingestión o con una latencia de hasta 48 h. En una segunda fase, se observa un agravamiento de la acidosis metabólica y la evidencia de lesiones renales y hepáticas, normalmente entre 1 a 3 días tras la ingestión. En la fase siguiente los pacientes normalmente presentan oliguria, con o sin dolor en el flanco, incremento de las concentraciones de creatinina y, eventualmente, anuria que anuncia la insuficiencia renal. En la mayoría de los casos, se observaron lesiones renales, hepáticas y, frecuentemente, neurológicas letales, en la segunda semana tras la ingestión.^{48,51}

1.4.4 Diagnóstico y tratamiento de la intoxicación

La determinación de concentraciones en plasma es el método más objetivo para el diagnóstico de la intoxicación por DEG. Sin embargo, y debido a la imposibilidad de su determinación en muchos laboratorios, el método más común de diagnóstico es la evaluación de la historia clínica, el examen físico y las alteraciones de datos de laboratorio. La existencia de un hiato osmolar e iónico es importante para el diagnóstico, pero su ausencia no lo excluye.⁴⁸

No existe antídoto para el DEG. En situación de emergencia debe estabilizarse el paciente dando prioridad a la corrección del equilibrio ácido-base, los electrolitos plasmáticos y el equilibrio hídrico. Se recomienda la utilización de sustancias que reduzcan la conversión del DEG en sus metabolitos (primera opción: fomepizol o etanol). Para pacientes en estado más crítico se recomienda la hemodiálisis a pesar de la inexistencia de pruebas que confirmen los beneficios de su utilización.⁴⁸

1.5. Reglamentación farmacéutica – Aspectos históricos

1.5.1 Antecedentes históricos

En la actualidad los requisitos legales para estudiar una nueva molécula, obtener la autorización de su comercialización o los requisitos de supervisión tras obtenerla son muy específicos y hacen de la reglamentación farmacéutica una de las más complejas y exigentes. Existe consenso en que el desarrollo de una reglamentación eficaz es fundamental para la protección de la salud pública, hecho que refuerza la necesidad de su adecuación constante como respuesta a los avances de la medicina y de la tecnología. A lo largo de los años el desarrollo legislativo ha evolucionado desde el control del producto final hasta un control más complejo de todo el proceso y de todos los procedimientos relacionados con su fabricación.⁵²

A pesar de la complejidad actual, la mayoría de las leyes y normativas son relativamente recientes y, no se ha desarrollado de modo espontáneo sino en respuesta a acontecimientos específicos. Según un análisis realizado por Shafiei *et al.*⁵³ los cambios en la reglamentación farmacéutica a lo largo de los últimos 200 años han sido motivados por uno de los seis factores siguientes: protección o promoción de la salud pública, gestión de crisis, armonización, innovación o modernización. Si en las últimas décadas las principales motivaciones fueran la armonización, la innovación y la modernización, hasta la década de 1990 las acciones fueran mayoritariamente respuesta a la protección de la salud pública y a la gestión de crisis. De hecho, los principales marcos reguladores en EEUU resultaron de acciones reactivas a las crisis, como la implementación de la *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* de 1938 tras el caso del elixir de sulfanilamida, la implementación de la *Drug Amendment Act* de 1962 como respuesta a la tragedia de la talidomida y, más recientemente, la implementación de la *FDA Amendment Act* de 2007, tras el caso VIOXX.³¹ También en Europa, la autorización de comercialización de fármacos cambió significativamente tras el caso de la talidomida con la implantación de la *EU Directive 65/65/EEC*.⁵⁴ Los EEUU han sido los pioneros en el desarrollo de la reglamentación farmacéutica más exigente y compleja y, todavía hoy, presentan el sistema regulatorio más exigente. Asimismo, Japón, Australia y Europa han desarrollado igualmente sus sistemas regulatorios procurando el mejor equilibrio entre protección de la salud pública e innovación farmacéutica.

Desde el punto de vista más global, se han intentado desarrollar normativas internacionales que permitan la uniformización de procedimientos, como es el ejemplo de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH – *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) y que fomenten la implementación de sistemas regulatorios en los países en vías de desarrollo. En esta dirección, las orientaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) son un ejemplo.

1.5.2 La legislación en los Estados Unidos

Como se ha citado, la historia de la reglamentación farmacéutica de los EEUU ha estado marcada por episodios de crisis que resultaron en la promulgación de leyes por el Congreso de modo inmediato o tras la protesta de la población y la comunidad científica. Sin embargo, y a pesar de la relevancia de los cambios regulatorios tras episodios de crisis, la mayoría de los cambios surgieron de la necesidad de protección de la salud pública. De hecho, la primera ley relativa a fármacos fue motivada por la distribución de muestras fraudulentas de vacuna antivariólica.⁵³ En la Tabla 2 se resumen los hechos reglamentarios más relevantes en EEUU.

Hasta principios del siglo XIX la reglamentación aplicable a medicamentos y productos alimentarios en EEUU era responsabilidad de cada estado. La primera ley federal relativa a medicamentos fue aprobada en 1813 (*Vaccine Act of 1813*) y para productos alimentarios a finales del siglo XIX. Sin embargo, la oficina que dio origen a la FDA nació de la necesidad de controlar productos alimentarios adulterados. En 1862 fue nombrado el primer químico del Departamento de Agricultura, Charles M. Wertherill. El desarrollo del departamento resultó en la creación de una división de química, rebautizada en 1901 como *Bureau of Chemistry*. La primera *Pure Food and Drugs Act* fue aprobada en 1906 por el Presidente Roosevelt y su implementación y monitorización quedó bajo la responsabilidad del *Bureau of Chemistry*. Más tarde, en 1930, fue renombrada como *Food and Drug Administration* (la actual FDA).⁸

La FDA es la agencia federal más antigua dedicada a la protección de los consumidores.¹⁰ Su existencia fue fundamental en la implementación de la primera ley mundial que requería la evaluación de seguridad pre-comercialización, la *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* de 1938, que resultó, como se ha referido anteriormente, de la reacción a la tragedia del elixir de

sulfanilamida. Más tarde, la evaluación previa por la FDA fue fundamental en la minimización del impacto de la comercialización de talidomida en EEUU.

A pesar de la comercialización como hipnótico en Europa, América del Sur y Canadá, Frances Kelsey, la responsable médica del equipo de la FDA, expuso ciertas dudas sobre los datos de seguridad presentados, en su opinión basados en testimonios y no en estudios metodológicamente bien estructurados. Con el proceso de petición de aclaraciones adicionales, la talidomida no llegó a obtener la autorización de comercialización en EEUU. Con ello, apenas se registraran casos de focomelia tras la utilización de las muestras distribuidas por la industria farmacéutica para fines de investigación.¹¹ Sin embargo, y a pesar de haber impedido la comercialización de la talidomida, la legislación existente tenía aún vacíos importantes, incluyendo el control de la investigación y la evaluación de eficacia de los fármacos. Como resultado, y tras la tragedia de la talidomida se aprobó una adenda a la *Federal Food, Drugs and Comestic Act*, la *Kefauver-Harris Amendment*, con la evaluación de eficacia de cerca de 4000 medicamentos autorizados desde 1938.⁸

La historia de los cambios regulatorios de EEUU como respuesta a crisis ha tenido otro episodio más reciente que originó la *FDA Amendment Act of 2007* cambiando los requisitos de farmacovigilancia tras la comercialización, que se originó tras los efectos indeseables graves causados por el rofecoxib.³¹

Tabla 2 – Principales cambios reglamentarios relacionados con medicamentos en los Estados Unidos^{8,10,4,31,52}

Año	Reglamentación	Motivación	Características
1813	<i>Vaccine Act</i>	Distribución de versiones fraudulentas de la vacuna antivariólica	Es la primera ley federal relacionada con medicamentos. Tenía como objetivo prevenir la comercialización de vacunas adulteradas.
1820	<i>United States Pharmacopeia</i> - Armonización de fórmulas y nomenclaturas. Implementada por la preocupación por la calidad de los medicamentos importados.		
1848	<i>Import Drug Act</i>	Investigación que asoció la elevada mortalidad de los soldados americanos durante la guerra entre México y EEUU a fármacos importados adulterados.	Requiere que los fármacos importados incluyan en el etiquetado el nombre del fabricante y el lugar de preparación. Además, requiere la evaluación de calidad y pureza y el tasado por el <i>United States Customs Service</i> . Reconocimiento de la <i>United States Pharmacopeia</i> como la referencia oficial.
1901	<i>Bureau of Chemistry</i> – la División de Química del Departamento de Agricultura es renombrada como <i>Bureau of Chemistry</i>		
1902	<i>Biologics Act</i>	Muerte de 13 niños con difteria tras la administración de vacunas para el tétanos infectadas por una antitoxina.	Requiere autorización del <i>Public Health and Marine Hospital Service</i> a todas las entidades que pretendan fabricar y comercializar vacunas y antitoxinas.
1906	<i>Federal Food and Drugs Act</i>	Respuesta a la corrupción instalada en la industria con la implementación de una práctica corriente de alegaciones terapéuticas incorrectas.	Prohíbe distribución entre estados de fármacos, bebidas y productos alimentarios adulterados. Establece que el etiquetado incluya información de las sustancias peligrosas o adictivas. Prohíbe alegaciones/etiquetados incorrectos pero no limita la publicidad. Determina que la implementación del decreto ley es del <i>Bureau of Chemistry</i> creando la agencia reguladora federal, más tarde la FDA.
1912	<i>Sherley Amendment</i>	En 1911 el Tribunal Supremo determinó que la prohibición de alegaciones falsas o incorrectas sería aplicable a ingredientes o identidad de un medicamento, pero no a las alegaciones terapéuticas.	Prohíbe alegaciones falsas y fraudulentas relacionadas con efectos terapéuticos. Sin embargo, era virtualmente imposible probar el intento de fraude.
1930	<i>Bureau of Chemistry</i> cambia su nombre a <i>Food and Drug Administration – FDA</i>		
1938	<i>Federal Food, Drug and Cosmetic Act</i>	107 muertes por intoxicaciones por DEG tras la comercialización del elixir de sulfanilamida.	Sustituye el <i>Federal Food and Drugs Act</i> de 1906 Requiere evaluación de seguridad pre-comercialización. Autoriza la comercialización 60 días después del envío de la

Año	Reglamentación	Motivación	Características
			solicitud, si no se solicitan datos adicionales por la FDA. Reglamenta los cosméticos y dispositivos terapéuticos. Autoriza la inspección de fábricas por la FDA. Elimina la <i>Sherley Amendment</i> dejando de ser necesaria la prueba de fraude para alegaciones falsas de efectos terapéuticos. Primer decreto ley en todo el mundo que requiere evaluación científica de seguridad antes de la autorización de comercialización, siendo el fabricante el responsable de la evaluación.
1951	<i>Durham-Humphrey Amendment</i>	---	Definición de la categoría de medicamentos que carecen de prescripción.
1962	<i>Kefauver-Harris Amendments</i>	Tragedia de la talidomida. A pesar de no haber sido autorizada en EEUU (debido a peticiones de aclaraciones por la FDA) el impacto en Europa y Japón hizo cambiar la reglamentación. En EEUU se registraron 17 casos de nacimientos con malformaciones y 40 muertes antes del nacimiento resultantes de la distribución de muestras para investigación.	Requiere evaluación de eficacia y seguridad pre-comercialización. Implementa el control de investigaciones por la FDA – incluyendo la recogida de consentimiento informado. Establece las Normas de Correcta Fabricación para la industria farmacéutica. Requiere la evaluación de eficacia de cerca de 4.000 medicamentos autorizados desde 1938 (apenas con evaluación de seguridad).
1993	<i>MedWatch</i>	Potencia la monitorización de seguridad tras comercialización	Sistema voluntario de descripción de eventos adversos para facilitar la comunicación por parte de médicos y consumidores
2007	<i>FDA Amendment Act</i>	El fármaco Vioxx® (rofecoxib), con autorización de comercialización en EEUU desde 2004, se asoció a cerca de 88.000 muertes por infarto de miocardio o accidente vascular cerebral.	Reafirma la autoridad de la FDA para el control de actividades de marketing y etiquetado, la petición de estudios post-autorización, la implementación de sistemas activos de monitorización de seguridad (en tiempo real – implementado con la designación <i>The Sentinel System</i>) y la promoción de la visibilidad de las actividades de ensayos clínicos para el público.

Leyenda: sombreado rosa – cambio legislativo más significativo en EEUU; sombreado gris – implementación de organismos reglamentares y de la farmacopea de EEUU. Para los cambios reglamentares son detallados en columnas distintas los hechos que motivaron su implementación (“Motivación”) y sus principales características (“Características”).

1.5.3 Legislación en Europa

A pesar de la iniciativa de los EEUU en los cambios legislativos con más impacto, Europa fue precursora en la publicación de Farmacopeas con el mismo ámbito que las publicadas hoy en día, siendo las primeras del siglo XVI.⁵²

La evolución de la reglamentación europea destaca por el interés en la armonización entre los estados miembros. Sin embargo, también en Europa el gran cambio en la reglamentación farmacéutica se realizó tras el episodio de la talidomida.

En 1957 la compañía farmacéutica Grünenthal inició la comercialización de un hipnótico en Alemania, inicialmente con indicación para el insomnio pero que, tras descripciones de efectos benéficos para las náuseas, fue utilizado de forma más generalizada para las asociadas al embarazo. Entre 1958 y 1960 se comercializó en 46 países. Solamente en noviembre de 1961 se asoció la talidomida al nacimiento de centenares de niños con focomelia, a pesar de que el primero había nacido en 1957. Un pediatra alemán, tras preguntar a las madres de sus pacientes, concluyó que el 50% de ellas con niños con focomelia había tomado talidomida durante el primer trimestre del embarazo. Diez días después de haberlo notificado, las autoridades de salud de Alemania retiraron el fármaco del mercado. Se estima que en los países europeos nacieron cerca de 8.000 niños con malformaciones y que 5.000-7.000 murieron antes de nacer.^{8,52,55} Hasta entonces la comercialización de fármacos en Europa apenas necesitaba de notificación a las autoridades de salud, sin que se precisara evaluación previa de seguridad, eficacia o calidad. La primera directiva con requisitos de evaluación previa surgió en 1965 y establecía la aprobación de por lo menos un estado miembro antes de la comercialización en Europa.⁵⁶

La Tabla 3 resume los acontecimientos reglamentarios más relevantes en Europa. Tras la publicación de las directivas europeas 65/65/EEC y 75/318/EEC como respuesta al episodio de la talidomida y con el objetivo de definir normas aplicables a los estados miembros para los procesos de aprobación pre-comercialización, destaca la creación del *Committee on Propriety of Medical Products* (CPMP) como consultor para la Comisión Europea en 1975 y en 1993 la publicación de la directiva que estableció la *European Medicines Agency* (EMA) y restableció el CPMP como formulador de opinión de la EMA, creando así una agencia reguladora única para la Unión Europea.

Tabla 3 - Hechos reglamentarios relacionados con medicamentos y dispositivos médicos más relevantes en Europa^{52, 53, 55,56}

Año	País / Región	Reglamentación	Motivado por	Características
1540	Reino Unido	<i>Apothecary Wares, Drugs and Stuffs Act</i>	--	Primer estatuto sobre control de fármacos.
1581	España	Farmacopea		
1618	Reino Unido	<i>The London Pharmacopoeia</i>		
1864	Reino Unido	1ª edición de la <i>British Pharmacopoeia</i> - Normas para la fabricación de medicamentos conocidos y establecidos.		
1917	Reino Unido	<i>Venereal Disease Act</i>	--	Prevención de promoción y publicidad de medicamentos para enfermedades venéreas.
1925	Reino Unido	<i>The Therapeutic Substances Act</i>	--	Reglamentación para la fabricación de sustancias biológicas.
1939	Reino Unido	<i>Cancer Act</i>	--	Prevención de promoción y publicidad de medicamentos para cáncer.
1963	Reino Unido	<i>Committee on the Safety of Drugs</i>	La tragedia de la talidomida mostró que la reglamentación farmacéutica precisaba una reestructuración	Creación del comité sin poderes legales. Consejo para la realización de ensayos clínicos y marketing de nuevos medicamentos.
1964	Reino Unido	<i>Yellow Card Scheme</i>		Creación de un sistema de comunicación de eventos adversos – por el <i>Committee on the Safety of Drugs</i> (CSD).
1965	Europa	<i>Council Directive 65/65/EEC</i>		Entrada en vigor de la información detallada de los requisitos de autorización de comercialización en la Comunidad Europea. Aplicable a nuevos fármacos pero también a fármacos ya aprobados. Adaptada para decretos ley en cada estado miembro en 1970.
1968	Reino Unido	<i>Medicines Act</i>	Resultó del episodio de la talidomina pero también de un <i>Write Paper</i> que recomendaba la implementación de legislación en detrimento de un sistema voluntario	A partir de 1 de septiembre de 1971 todos los medicamentos ya comercializados carecen de revisión y todos los nuevos medicamentos carecen de aprobación pre comercialización
1975	Europa	<i>Council Directive 75/318/EEC</i>	Armonización	Aproximación de los decretos ley de los miembros Europeos, relacionados con normas y protocolos para evaluación analítica, fármaco-toxicológica y clínica de fármacos.
1975	Europa	<i>Council Directive 75/319/EEC</i>	Armonización	Disposiciones legales, reglamentarios y administrativas en materia productos sanitarios. Establecimiento del Comité CPMP como consultor para la

Año	País / Región	Reglamentación	Motivado por	Características
				Comisión Europea. Estableció un procedimiento actualmente conocido como el “reconocimiento mutuo”.
1987	Europa	<i>Directive 87/22/EEC</i>	Armonización	Introdujo el Procedimiento Centralizado
1991	Europa	<i>Directive 91/356/EEC</i>		Estableció las Normas de Correcta Fabricación aplicables en Europa
1993	Europa	<i>Council Regulation EEC/2309/93</i>		Estableció la EMEA – <i>European Medicines Agency</i> . Restableció el CPMP como formulador de opinión de la EMEA para cuestiones relacionadas con pedido de autorización de comercialización de acuerdo con el procedimiento centralizado.
1995	Europa	EMEA (actualmente EMA) – inicio de las operaciones		

Legenda: sombreado rosa – cambio legislativo más significativo en Europa; sombreado gris – implementación de organismos reglamentares y de farmacopeas. Para los cambios reglamentares son detallados en columnas distintas los hechos que motivaron su implementación (“Motivación”) y sus principales características (“Características”).

1.5.4 Desarrollo reglamentario global

Desde el punto de vista más global, y como ya se ha referido, el desarrollo de la reglamentación fue y sigue siendo dispar entre los varios países y regiones, en especial en los desarrollados y en vías de desarrollo. Sin embargo, los progresos verificados en los primeros son utilizados como ejemplo para países menos reglamentados y/o con menos recursos. De hecho, la reglamentación de EEUU, Europa o Canadá son la base de trabajo para muchos estados. Un ejemplo de la adaptación de normas ya implementadas es la farmacopea de EEUU (*U.S. Pharmacopeia -USP*) que es reconocida y utilizada en más de 130 países.⁵⁷

Las conferencias promovidas por la OMS y las publicaciones desarrolladas por esta entidad también representaron desde siempre una referencia para el desarrollo global y armonizado de la reglamentación farmacéutica. Un ejemplo de la contribución para este desarrollo es la publicación de orientaciones para la definición de políticas de salud, en las cuales se definieran también requisitos para el control de calidad, fabricación o monitorización. Las primeras normas fueron desarrolladas tras la *WHO Conference of Experts on the Rational Use of Drugs* (Nairobi, 1985) y resultaron en la publicación del documento *Guidelines for developing national drug policies*, actualizado y sustituido por *How to develop and implement a national drug policy* publicado en 2001.^{58,59} Además, y considerando su interés en la reglamentación, desde 1980 la OMS promueve la realización de una conferencia con participación las entidades reguladoras de los estados miembro, la ICDRA (*International Conference of Drug Regulatory Authorities*) con el objetivo de promover el intercambio de información y acciones para temas de interés común entre los estados miembros. La realización de las conferencias ha sido relevante para orientar las entidades en el proceso de armonización para mejorar la seguridad, la eficacia y la calidad de los fármacos. Desde el punto de vista más operativo, una de las reuniones de ICDRA (Paris, 1989) supuso el reconocimiento de la necesidad de una mayor armonización de los requisitos relacionados con fármacos innovadores, a partir de la cual fue creada la ICH en 1990. Los miembros de la ICH son Japón, Europa y EEUU y tiene como observadores la OMS, la *European Free Trade Association* (EFTA) y Canadá. La ICH ha desarrollado orientaciones sobre la eficacia, la seguridad y la calidad de los fármacos, incluyendo las Normas de Correcta Fabricación del año 2000.^{52,60}

El desarrollo de normas internacionales ha permitido una mayor armonización de procedimientos y requisitos a lo largo del tiempo, así como un mayor equilibrio en la reglamentación mundial. Sin embargo, siguen existiendo realidades muy distintas con impacto en la protección de la salud pública (acceso a medicamentos, control de calidad).

1.6. Reglamentación farmacéutica – Situación actual

La reglamentación actual de medicamentos incluye un conjunto de evaluaciones desde el punto de vista legal, administrativo y técnico implementadas por las entidades gubernamentales con el objetivo de garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos. A pesar de que la responsabilidad de su definición e implementación es de las entidades gubernamentales, en determinadas situaciones puede ser implementada por instituciones privadas debidamente autorizadas para tal fin.⁶ La reglamentación farmacéutica tiene como principal objetivo la promoción de la salud pública a través de sus principales funciones: autorización de fabricación, importación y exportación de medicamentos; autorización de publicidad de medicamentos; evaluación de la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos; inspección y supervisión de titulares de autorización de fabricación, importadores, distribuidores y condiciones de dispensación; control y monitorización de la calidad de los medicamentos disponibles en el mercado; control de la promoción y publicidad del medicamento; monitorización de las reacciones adversas; aportación de información independiente sobre medicamentos a profesionales de salud y al público.⁶¹

En cada situación, la implementación supone la creación de autoridades nacionales, las agencias reguladoras, bajo la responsabilidad del gobierno que garantice la reglamentación eficaz de la fabricación, comercialización y utilización de medicamentos, productos sanitarios y alimentarios, englobando todos ellos, o solo los medicamentos, en función de la misión definida para cada agencia.⁵² Sus funciones deberán englobar las autorizaciones de comercialización y también la fabricación y la distribución pre-comercialización, pero también la monitorización post-autorización de comercialización, tanto del punto de vista de calidad y seguridad como de actividades promocionales.¹⁰

La eficacia de la reglamentación farmacéutica depende de varios factores, incluyendo compromiso y voluntad políticos, independencia económica de las agencias reguladoras, capacidad financiera, recursos humanos con calificaciones adecuadas, apoyo público fuerte, entorno político que favorezca la decisión independiente, legislación y reglamentación adecuadas, misión clara, procedimiento y orientaciones adecuadas, entre otros.⁶¹

La complejidad del mercado farmacéutico y su reglamentación, asociada a su dependencia del entorno social y político, hacen de su implementación un desafío, especialmente en los países en vías de desarrollo. De hecho, y a pesar de la existencia de las normas internacionales, se verifica una disparidad de exigencias y del control entre los diversos países.⁶ Según la OMS, solamente el 20% de los países tienen operaciones reguladoras bien definidas, y del restante 80%, el 30% no tiene o tienen operaciones reglamentarias muy limitadas.⁶¹ Globalmente, en los países en vías de desarrollo la reglamentación de medicamentos es muy débil no siendo posible garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los productos comercializados. La inexistencia de reglamentación eficaz resulta en la comercialización de productos de baja calidad o falsificados con repercusiones en la salud pública. En los últimos años, tanto la OMS como de la FDA y la EMA han procurado establecer procedimientos para facilitar el registro de nuevos fármacos en países de baja renta.⁶² Sin embargo, es fundamental que las entidades gubernamentales de cada país asuman la creación y gestión de entidades que garanticen la reglamentación eficaz de la investigación, fabricación y comercialización de medicamentos.⁶³

1.6.1. Reglamentación en Estados Unidos

La agencia reguladora FDA inició su actividad con apenas un químico pero actualmente cuenta con la colaboración de más de 9.000 profesionales de diversas áreas (médicos, farmacéuticos, químicos, veterinarios, abogados). Integra el *U.S. Department of Health & Human Services – DHHS* y tiene como responsabilidad la protección de la salud pública, especialmente la seguridad, efectividad y calidad de medicamentos de uso humano y veterinario, vacunas y otros productos biológicos y dispositivos médicos. Como normas de base, sigue el Título 21 del *Code of Federal Regulations – CFR* que son las normas globales, legamente ejecutables, publicadas por el *Federal Register* y revisadas anualmente. Además de estas, la FDA publica también documentos menos formales que explican la interpretación o la política de la FDA en relación a un determinado asunto, las llamadas *Guidances*. Estos documentos no están protegidos legamente pero son orientadores y esclarecedores del proceso regulatorio.⁶⁴

1.6.2. Reglamentación en Europa

En Europa la definición de legislación farmacéutica es la responsabilidad del *Directorate-General for Health and Food Safety* adscrito a la Comisión Europea. Actualmente la legislación europea consiste en directivas, reglamentos, decisiones y recomendaciones. Las primeras carecen de transferencia para la legislación nacional de los países miembros; los segundos son aplicados directamente a todos los estados miembros.

El texto de la legislación europea del sector farmacéutico se encuentra compilado en los volúmenes 1 y 5 de la publicación *The rules governing medicinal products in the European Union*. El volumen 1 se refiere a productos de uso humanos y el volumen 5 para los de uso veterinario, justificadas por las orientaciones publicadas en los volúmenes 2 a 4 y 6 a 10, incluyendo las orientaciones de buenas prácticas de fabricación para productos de uso humano y veterinario, publicadas en el volumen 4.⁶⁵ La evaluación centralizada de medicamentos y la interrelación entre las agencias de los diversos estados miembros está garantizada por la EMA.

1.6.3. Reglamentación global

Con el objetivo de promover la armonización y facilitar la comercialización entre grupos de países de algunas regiones, se crearon asociaciones a través de las cuales se definen normas y reglamentos que faciliten la uniformización de procedimientos relativos a la evaluación pre-marketing. Además de la Unión Europea, existen actualmente cinco regiones más:

- ASEAN- *Association of South East Asian Nations*
- SADC - *South African Development Community*
- APEC- *Asia Pacific Economic Cooperation*
- GCC- *Gulf Cooperative Countries*
- PANDRH- *Pan American Network on Drug Regulatory Harmonization*

Las organizaciones regionales tienen un papel fundamental en facilitar la comercialización; sin embargo, para el desarrollo de la reglamentación farmacéutica global, para el apoyo a los países en vías de desarrollo no incluidos en las redes regionales y para la cooperación entre todas las agencias, la OMS desempeña un papel clave en la definición de normas y orientaciones de apoyo a la armonización de reglamentación, teniendo como objetivo último la promoción de la equidad en salud. Las áreas de actuación de la OMS en el sector farmacéutico engloban:

- Definir de normas y estándares a través de los comités de expertos;
- Crear la capacidad reglamentaria para la implementación de reglamentación farmacéutica a nivel nacional y en armonización regional y global;
- En áreas específicas, establecer la calidad, seguridad y eficacia de fármacos esenciales con mayor impacto en la salud pública;
- Facilitar el intercambio de información reglamentaria (como es la realización de la ICDRA)

Como resultado de las actividades de la OMS, y desde el punto de vista de reglamentación farmacéutica, destacan las siguientes publicaciones:

- *How to develop and implement a national drug policy* - Orientaciones dirigidas al proceso de políticas de salud nacionales, estrategias y opciones que pueden ser utilizadas por los estados miembros y organizaciones del sector farmacéutico, incluyendo la implementación reglamentaria nacional;⁵⁹
- Informes de evaluación de la situación reglamentaria y orientaciones para actuaciones futuras - *Effective drug regulation - A multicountry study* y *Assessment of medicines regulatory systems in sub-Saharan African countries*;^{6,66}
- Normas de correcta fabricación - *WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles*;⁶⁷
- *The International Pharmacopoeia*.⁶⁸

1.7. Fabricación de medicamentos

La fabricación de medicamentos de uso humano está actualmente regulada por un conjunto de legislaciones, orientaciones y procedimientos. De hecho, en la fabricación del producto final, las Normas de Correcta Fabricación, publicadas por primera vez en 1968, son reconocidas globalmente, tanto por su incorporación en la legislación de determinados países y regiones como por su presencia en los requisitos de la OMS en el proceso de certificación realizado por este organismo. Definen orientaciones para la fabricación de sustancias activas, entendiéndose como fabricación todas las operaciones desde las materias primas a la distribución del producto final.⁸⁷

Sin embargo, la obtención de productos de calidad no depende solamente del control de producción de la sustancia activa, sino también de la producción de los excipientes. La relevancia del control de todos los componentes es todavía mayor dada su posibilidad de utilización en un amplio abanico de aplicaciones, para las cuales su contaminación no presenta necesariamente un impacto negativo. Adicionalmente, la globalización de la industria farmacéutica facilita la comercialización de sustancias falsificadas o de baja calidad que afectan principalmente a los países en vías de desarrollo en los cuales las fragilidades regulatorias no permiten controlar todo el proceso de modo eficaz. En la actualidad, podemos estar en un escenario en el cual la materia prima puede ser producida, negociada y utilizada en la producción en países distintos con diferentes lenguajes, procedimientos y culturas.⁶⁹

A pesar de la creciente necesidad del control de calidad de todo el proceso, incluyendo las materias primas (sustancias activas y excipientes) de productos farmacéuticos, la legislación actual y las Normas de Correcta Fabricación presentan deficiencias relevantes que no permiten un control total y eficaz, en especial en los países más frágiles desde el punto de vista regulatorio. Con el objetivo de solucionar este problema, el IPEC (*International Pharmaceutical Excipients Council*) publicó en 2006 un guía de Normas de Correcta Fabricación de Excipientes para uso en la producción de medicamentos.⁷⁰ Más recientemente, y a nivel legislativo, la Unión Europea publicó una directriz con parámetros objetivos para la evaluación formal de riesgos asociados a la fabricación de excipientes. Hasta esta publicación, y a pesar de la directiva que define el código comunitario sobre medicamentos para uso humano (2001/83/EC) indica la necesidad de identificación de todos los excipientes y realización de pruebas del producto final, no se incluían

especificaciones del control de fabricación de los primeros. La Directiva 2015/C 95/02 representa un progreso importante ya que detalla las obligaciones del titular de autorización de fabricación en relación a este control de calidad: “[...] exige al titular de la autorización de fabricación que garantice que los excipientes son aptos para su utilización en un medicamento mediante la determinación de cuáles son las prácticas correctas de fabricación apropiadas”.⁷¹ También en EEUU, los requisitos de la *Food, Drug and Cosmetic Act* incluyen el análisis de todos los componentes, pero presentan fragilidades, una vez que centran todo el análisis en el Certificado de Análisis (*COA – Certificate of Analysis*) del producto final realizado por el distribuidor. El desarrollo de nuevos excipientes también es objetivo de normas recientes de la FDA (publicadas en 2005) que establecen la información de seguridad por tipo de producto.⁷²

La OMS refuerza la importancia de considerar en el control de calidad todas las actividades de comercio, embalaje y su alteración, etiquetado y su alteración y almacenamiento. Los numerosos procedimientos, con la posible implicación de un gran número de participantes, muchas veces de varios países con regulaciones legales distintas, incrementa los riesgos en la fase de producción. Con el objetivo de definir normas que reduzcan el riesgo asociado a procedimientos de la cadena de producción del medicamento, en 2003 se publicó el documento *Good trade and distribution practices for pharmaceutical starting materials*⁷³, un conjunto de normas relativas al comercio y distribución de materias primas para uso farmacéutico.

De hecho, cada procedimiento asociado a la fabricación de productos farmacéuticos, desde la producción de materias primas a la comercialización del producto final, influencia la calidad del medicamento. Considerando el tipo y el origen de alteración, se puede clasificar los medicamentos de baja calidad en dos categorías:

- Medicamentos falsificados - con etiquetado incorrecto en relación a su identidad u origen incluido deliberadamente, con ingredientes correctos o incorrectos, sin ingrediente activo, insuficiente o en cantidad superior. Representa una de las categorías con mayor expresión en los fármacos de baja calidad;
- Medicamentos de “calidad inferior a los patrones”/ baja calidad - medicamentos auténticos pero que no presentan la calidad e especificaciones adecuadas para su comercialización por causas diversas como, por ejemplo, contaminación.⁶⁹

La falsificación y el fraude, acentuados por la irrupción de internet, son un tema de debate muy actual que merece una profunda reflexión.⁷⁴ A pesar de la existencia de la legislación y normas referidas anteriormente, el problema sigue existiendo con un incremento de la tasa de medicamentos de baja calidad comercializados, en especial en los países en vías de desarrollo. El Programa IMPACT de la OMS estima que aproximadamente el 10% de la distribución global emplea fármacos adulterados, con valores superiores a 30% en algunos países de África y Asia.⁶⁹

Las estimaciones de la OMS son corroboradas por resultados de estudios ya publicados. En muestras de 4 medicamentos recogidas en 115 farmacias acreditadas de Laos, en los años 1997 y 1999, se observó una disminución del porcentaje de medicamentos falsificados entre las dos evaluaciones (46% en 1997 vs 22% en 1999), aunque se mantenía todavía un porcentaje de falsificación muy elevada y con elevado potencial de impacto en la efectividad y perfil de seguridad.⁷⁵

En la revisión de estudios de control de calidad realizado a fármacos incluidos en la lista de medicamentos pediátricos esenciales de la OMS, publicados de 2000 a 2011 por Conway *et al*⁷⁶ se identificaron 70 publicaciones relativas a 75 medicamentos de 28 países de renta baja o media-baja. De estos, 55 incluían análisis de formulaciones pediátricas. La mayoría de los estudios realizados incluyeron los análisis de control de calidad de contenido (65/70) y de disolución (38/70); sin embargo, el 56,5% fueran realizados con muestras ≤ 10 . A pesar del incremento del número de estudios a lo largo de los años, los autores destacaron el número reducido de controles de calidad realizados, en especial en formulaciones pediátricas. Los datos presentados confirmaron que determinadas categorías o formulaciones (antibacterianos y antiretrovirales; inyecciones o polvo para inyección) presentaban resultados consistentes de buena calidad a lo largo de los años; sin embargo, otras categorías como los antipalúdicos y los antiinflamatorios (incluyendo el paracetamol) presentaban baja calidad en los parámetros evaluados. Debe destacarse que la falsificación es identificada en varios estudios como el origen de la baja calidad de los medicamentos.

El control de calidad en el sector farmacéutico es fundamental para la protección de la salud pública. Para que sea eficaz, deberá realizarse desde la producción de la materia prima (en el ambiente de fabricación) hasta la comercialización al consumidor final, incluyendo todo el circuito

de comercialización (actividades de comercio, embalaje, alteración de embalaje, etiquetado, alteración de etiquetado y almacenamiento), ya que la contaminación o alteración puede ocurrir en cualquier fase del proceso.⁸⁷

Si el primer caso de intoxicación por DEG ocurrió por la inexistencia de una legislación que permitiese el control de seguridad de los fármacos comercializados, la información existente indica que una de las principales causas de las intoxicaciones más recientes ha sido la aparición de fallos en el sistema de control de calidad. Los datos de una revisión que evaluó el origen de la contaminación en 12 episodios de intoxicación por DEG sugerían que la contaminación fue debida a la utilización del DEG en sustitución de otros solventes (glicerina y propilenglicol). Esta asociación potencial en 9 de los 12 episodios estudiados estaba asociada a fallos en el sistema de control de calidad que hubieran permitido detectar las intoxicaciones.⁷⁷

La contaminación por DEG, no obstante, puede también tener origen en accidentes en las cadenas de producción que no cumplan las normas en vigor, todavía más cuando estamos delante de un solvente con aplicaciones múltiples fuera del entorno farmacéutico y alimentario. La evaluación de la contaminación deberá ser considerada en el control de calidad, en particular en medicamentos en los cuales se utilizan solventes con características químicas y físicas semejantes como, por ejemplo, la glicerina y el propilenglicol. De hecho, en la USP, la monografía de la glicerina incluye una prueba específica para el DEG en los procedimientos de verificación de integridad que debe aplicarse en todos los productos que tengan glicerina en su composición.⁷⁷ La determinación de la contaminación de un producto farmacéutico por DEG es fundamental en la prevención de intoxicaciones por este excipiente pero también en la confirmación del agente tóxico cuando se verifica un episodio de intoxicación. Sin embargo, la disponibilidad de infraestructuras, tecnología y recursos humanos calificados representa un reto en especial en los países en vías de desarrollo.

1.8. Intoxicaciones masivas por DEG

A pesar del impacto del primer caso y del conocimiento existente sobre su toxicidad, siguen existiendo exposiciones al DEG debido a contacto directo, intencional o no intencional, con productos de uso doméstico o industrial que incluyen este solvente en su constitución o por contacto con productos contaminados por DEG como productos alimentarios, cosméticos, fármacos o dentífricos.^{78,79,80,81}

Desde 1937, se conocen más de 16 episodios de intoxicación por DEG asociada a productos farmacéuticos, su mayoría en países en vías de desarrollo. En la Tabla 4 se presenta un resumen de tales intoxicaciones asociadas a productos farmacéuticos.

Tabla 4 – Intoxicaciones por dietilenglicol asociadas a productos farmacéuticos^{41,81,82,83}

Año	País	Producto farmacéutico
1937	EEUU	Sulfanilamida
1969	Sudáfrica	Analgésicos
1985	España	Sulfadiazina argéntica
1986	India	Glicerina
1990	Nigeria	Paracetamol
1990-92	Bangladesh	Paracetamol
1992	Argentina	Preparado de própolis
1994	Venezuela	Paracetamol; complejo de vitamina B; sulfato ferroso y vitamina B ₁₂
1995-96	Haití	Paracetamol
1998	India	Antitusígeno
1998	India	Paracetamol
2003	Francia	Pilosuryl - Planta medicinal
2006	Panamá	Antitusígeno
2006	China	Armillarisina-A
2008-09	Nigeria	Paracetamol
2009	Bangladesh	Paracetamol

La primera intoxicación identificada tras 1937 ocurrió en los meses de junio a agosto de 1969, en la Ciudad del Cabo (Sudáfrica), con la muerte de 7 niños con edades entre 6 e 31 meses, con diagnóstico inicial de enfermedad febril 4 a 14 días antes de los síntomas de intoxicación. La media del tiempo transcurrido desde la admisión hasta muerte fue de 4 días. Tras la evaluación clínica y el análisis anatomopatológico se realizaron entrevistas a las familias de las víctimas a través de las cuales se concluyó que todas habían recibido uno de dos analgésicos (Pronap – propoxifeno; Plaxim o paracetamol) producidos por la misma farmacéutica. En la composición incluían como solvente propilenglicol; sin embargo, el análisis reveló la utilización de DEG en sustitución del propilenglicol.⁸⁴

Aproximadamente veinte años después ocurrió otra intoxicación masiva por DEG. Entre el 21 de enero y el 7 de febrero de 1986 se registraron 14 muertes en el mismo hospital en Mumbai (India) con diagnóstico inicial de tumores cerebrales (4 casos), traumatismo craneal (3 casos) y enfermedades o procedimientos oftalmológicos (7 casos). Todos presentaron una evolución clínica, que terminó en insuficiencia renal, no esperable en curso natural de los diagnósticos iniciales. Tras un análisis se concluyó que las medicaciones comunes a estos pacientes eran acetazolamida, manitol, gentamicina o glicerol. La sospecha de falsificación del glicerol llevó al análisis químico del medicamento que permitió confirmar la sustitución de glicerina por DEG en las siguientes porcentajes: 18,5% DEG; 51% propilenglicol; 21% agua y 9% glicerol. La comercialización de glicerina de características no aceptables para uso médico ha remarcado la fragilidad de las reglamentaciones en India pero todavía más la corrupción practicada en la región.⁸⁵

La primera intoxicación por DEG por vía tópica fue descrita en una carta al editor. En un periodo de tres meses de 1985, cinco pacientes del hospital Vall d'Hebron de Barcelona (España), con diagnóstico inicial de rabdomiólisis asociada a quemaduras eléctricas, iniciaron un tratamiento tópico con sulfadiazina argéntica al 1% en dosis de 0,5 a 4 g/día, durante 4 a 24 días. Todos ellos desarrollaron insuficiencia renal a los 3-6 días de iniciar el tratamiento y fallecieron. La sospecha de intoxicación asociada a la sulfadiazina argéntica fue confirmada por análisis del producto que reveló la presencia de 6,2-7,1 g/kg de medicamento. La investigación realizada permitió verificar que había sido introducido en el hospital una nueva formulación de sulfadiazina que, en muchos casos, provocó reacciones eritematosas en el lugar de aplicación con consecuente abandono del tratamiento, minimizando así el número de muertes.⁴⁷

Pese a las realización de conferencias por la OMS y las consecuentes orientaciones/publicaciones, la creación de la ICH, con especial impacto desde la década de 90 y la publicación de Normas de Correcta Fabricación por varias entidades (ICH – GMP)⁸⁶, las normas de la OMS⁸⁷ y de la Comisión Europea⁸⁸, en la década de 1990 se describieron 7 intoxicaciones masivas asociadas a productos farmacéuticos y en el comienzo del siglo XXI se describieron aún 5 intoxicaciones más.^{77,81}

El impacto de la intoxicación por DEG no se restringe a los medicamentos. De hecho, en la última década se observaron varios casos de productos provenientes de China contaminados con DEG. Uno de los casos se identificó en Panamá y originó un comunicado de la FDA solicitando que fuera evitada la utilización de pastas dentífricas fabricadas en China e incluso la retención de un envío de ellas con concentraciones de DEG del 3%.⁸⁹ Tras estos casos, Schier et al.⁴⁶, realizaron una evaluación de la contaminación por DEG o trietilenglicol (un derivado del DEG) en una muestra aleatoria de productos de venta sin receta importados de países asiáticos. De las 68 muestras analizadas para DEG, un tercio tenían concentraciones detectables y en 66 muestras analizadas para el trietilenglicol el 3% presentaban valores detectables pero inferiores a los considerados tóxicos. A pesar de que los valores detectables no representaban un riesgo directo para la población, los autores remarcaron la inexistencia de datos sobre los efectos de la exposición crónica a dosis bajas de DEG y el riesgo de sobredosis, en especial en poblaciones de riesgo, como la pediátrica. El impacto de la utilización de materias primas contaminadas por DEG es todavía más significativo cuando se utiliza en productos menos reglamentados y con un mayor número de expuestos potenciales.

El caso del elixir de la sulfanilamida y los cambios que se han desarrollado en la legislación es paradigmático. Sin embargo, y a pesar de su elevado impacto en la definición de criterios de evaluación y control de calidad de medicamentos, no ha permitido evitar intoxicaciones por el mismo componente en un pasado reciente. Por ello, es importante analizar el porqué del fracaso de las medidas de control en una situación clara de toxicidad detectada hace más de setenta y cinco años pero que sigue produciendo muertes en la última década.

1.9. Pregunta de partida

La evidencia de la toxicidad del DEG es clara y justificada por los resultados de los estudios realizados en animales y por la caracterización epidemiológica, clínica y patológica de las intoxicaciones en humanos a lo largo de los años. Las revisiones publicadas de los brotes epidémicos permiten comprender la dimensión de las intoxicaciones masivas por DEG e incluso el origen del agente tóxico, identificando globalmente dos orígenes para la baja calidad de los medicamentos: la alteración intencional del componente por DEG (la falsificación) y la contaminación en la cadena de producción de la materia prima al producto final. En los dos casos, su aparición evidencia una importante deficiencia en el sistema de control de calidad.

A pesar de las pruebas disponibles y de la gravedad de los eventos ocurridos, no existe un estudio exhaustivo que analice las características de cada brote epidémico, la repercusión en la prensa general escrita o las medidas tomadas para prevenirlos en el futuro. La presente tesis procura dar respuesta a las siguientes preguntas:

- ¿Qué impacto han tenido las intoxicaciones por DEG ocurridas después de 1990 en la legislación y de qué modo pueden prevenirse situaciones futuras?
- ¿Cómo han sido abordados los eventos por la prensa general escrita a nivel mundial y en el país de aparición?

2. HIPÓTESIS

Las normativas implementadas para control de calidad de medicamentos no están adecuadas a las necesidades y posibilidades prácticas, en especial de los países en vías de desarrollo. La implementación de cambios legislativos a consecuencia de los episodios de intoxicación por DEG no se mostró adecuada para la prevención de nuevos episodios en los últimos veinticinco años.

3. OBJETIVOS

En este estudio se analizan los diversos episodios de intoxicación por DEG utilizado en la preparación de medicamentos durante el período 1990-2015, a fin de responder a los siguientes objetivos:

1. Determinar las características epidemiológicas y sociológicas de las principales intoxicaciones masivas por DEG en productos de uso medicinal.
2. Analizar su repercusión en la prensa general escrita, tanto a nivel global como por país de aparición.
3. Revisar las medidas legislativas que se tomaron tras las intoxicaciones masivas y su impacto en la prevención de nuevos episodios.

4. METODOLOGÍA

4.1. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Entre los meses de agosto de 2015 y mayo de 2016, se realizaron diversas búsquedas sistemáticas para responder a cada objetivo del trabajo.

Las bases de datos fueron seleccionadas de acuerdo con cada objetivo específico, así como las palabras clave utilizadas en cada búsqueda bibliográfica. La Tabla 5 incluye la indicación de las bases de datos seleccionadas y las palabras clave. Para todos los objetivos, y cuando la información se encontraba disponible para el intervalo definido, el límite temporal fue desde 1 de enero 1990 hasta la fecha de cierre de la búsqueda de cada base de datos, para cada objetivo.

Las bases de datos utilizadas para responder al objetivo 1 fueron Medline (a través Ovid), Medline (a través de PubMed), EMBASE y Google Académico (Google Scholar).

Para responder al objetivo 2 se realizaron búsquedas en periódicos generalistas norteamericanos, europeos (Reino Unido, España) y en dos periódicos de países involucrados en los episodios de intoxicación. La selección de los periódicos ha tenido en consideración el ranking publicado en *4 International Media & Newspapers (4inm)*.⁹⁰ Este es un directorio internacional gratuito que publicita el ranking de popularidad en internet de 7000 periódicos de 200 países, actualizado a cada 6 meses. El ranking se realiza con base a un algoritmo que considera las métricas de 3 motores de búsqueda (*Google Page Rank; Alexa Traffic Rank y Majestic Seo*). Adicionalmente, se realizó una búsqueda en la página web de la agencia *Inter Press Service (IPS)*, especializada en diseminación de noticias de países en vías de desarrollo.⁹¹

Se consideraron los siguientes criterios de selección: primeras posiciones en el ranking, periódico generalista, extensión geográfica nacional, idioma inglés o local (si local es inglés, castellano o francés) y año de implementación anterior al episodio (o uno de los episodios).

En la Tabla 5 se identifican los periódicos seleccionados, las palabras clave y la fecha de búsqueda, así como los límites temporales para las búsquedas que no cumplieron el intervalo estándar (1990-

2016), y la clarificación de criterios de alteración de selección de periódicos en casos que no cumplan todos los criterios definidos.

Globalmente se seleccionaron como palabras clave “dietilenglicol” en el idioma del periódico. Para episodios en que la intoxicación se relacionó con contaminación de medicamentos menos comunes, se realizó una búsqueda utilizando el nombre del medicamento involucrado (China, Argentina, Francia). También se realizaron búsquedas con palabras clave más generalistas (“*mass poisoning*”+ *drug*) para tres periódicos norteamericanos/europeos y en dos periódicos de un país involucrado en un episodio (Nigeria) y un periódico de Bangladesh. Sin embargo, no se utilizaron estas palabras claves en las restantes búsquedas una vez que los artículos identificados no eran elegibles o coincidieron con los de la búsqueda “dietilenglicol”. En la realizada en el periódico La Prensa (Panamá) se realizó otra adicional utilizando "dietilene glycol" al verificar que esta era la grafía más utilizada.

Para responder al objetivo 3 se seleccionaron artículos de las búsquedas realizadas para los objetivos 1 y 2 en los cuales se identificó información sobre alteraciones legislativas, se realizó una búsqueda en las páginas web de las agencias reguladoras de cada país y se solicitó información, vía email a cada agencia, sobre medidas legislativas implementadas desde 1990 e información disponible sobre el episodio de intoxicación por DEG. En la Tabla 5 se describe la estrategia de búsqueda e selección de información para contestar al objetivo 3.

Para los tres objetivos se realizó el análisis de referencias incluidas en los artículos seleccionados para identificar las fuentes de información adicionales.

Tabla 5 – Bases de Datos y palabras clave por objetivo utilizados en la búsqueda

Objetivo	Base de Datos	Palabras Clave	Fecha final de la búsqueda
<p>Objetivo 1 - Determinar las características epidemiológicas y sociológicas de las principales intoxicaciones masivas por DEG en medicamentos de uso humano</p>	Medline (Ovid)	<p>Ovid MEDLINE(R) <1946 to November Week 3 2015> (<DEG> or <diethylene glycol>).mp. [mp=ti, ab, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, px, rx, ui] AND (contamination\$1 or intoxication\$1 or epidemic\$1 or outbreak\$1 or <mass poisoning> or poisoning\$1 or toxicity or toxicities or <drug contamination> or counterfeit\$1 or tragedy).mp. [mp=ti, ab, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, px, rx, ui] Filters: From 1990/01/01 to 2015/12/31</p>	Noviembre 2015
	Medline (PubMed)	<p>((("diethylene glycol" [Supplementary Concept]) OR("deg"[all fields]) OR ("diethylene glycol" [all fields])) AND ((contamination* [all fields]) OR (intoxication* [all fields]) OR (epidemic*[all fields]) OR (outbreak*[all fields]) OR ("mass poisoning" [all fields]) OR (poisoning*[all fields]) OR (toxicity* [all fields]) OR ("drug* contamination*" [all fields]) OR (counterfeit*[all fields]) OR (tragedy [all fields]))) Filters: From 1990/01/01 to 2015/12/31</p>	Diciembre 2015
	EMBASE	<p>Embase <1974 to 2015 November 25> (<DEG> or <diethylene glycol>).mp. [mp=ti, ab, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, px, rx, ui] AND (contamination\$1 or intoxication\$1 or epidemic\$1 or outbreak\$1 or <mass poisoning> or poisoning\$1 or toxicity or toxicities or <drug contamination> or counterfeit\$1 or tragedy).mp. [mp=ti, ab, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, px, rx, ui] Filters: From 1990/01/01 to 2015/12/31</p>	Noviembre 2015
	Google Académico	<p>Las búsquedas utilizaron como palabras clave el agente en estudio (DEG) y los países de origen, utilizando la nomenclatura anglosajona, realizando búsquedas individuales para cada país. Para los países de idioma oficial castellano, fue realizada una búsqueda adicional con las palabras clave en castellano. Para los países en los cuales se obtuvieran más de 10.000 resultados se añadió a la búsqueda palabras clave relacionadas con el producto involucrado en el episodio y/o con el output de la intoxicación (i.e. <i>renal failure</i>)</p> <p>NIGERIA</p>	Enero / Febrero 2016

Objetivo	Base de Datos	Palabras Clave	Fecha final de la búsqueda
		"diethylene glycol" "nigeria" HAITI diethylene glycol" "haiti" VENEZUELA "diethylene glycol" "venezuela" "dietilenglicol" "venezuela" ARGENTINA "diethylene glycol" "argentina" "dietilenglicol" "argentina" BANGLADESH "diethylene glycol" "Bangladesh" PANAMÁ "diethylene glycol" "panama" "dietilenglicol" "panama" CHINA "diethylene glycol" "china" "armillarisin" "diethylene glycol" "china" "renal failure" INDIA "diethylene glycol" "india" "paracetamol" "diethylene glycol" "india" "renal failure" "diethylene glycol" "india" "cough" FRANCIA "diethylene glycol" "france" "renal failure"	
Objetivo 2 - Analizar la repercusión en la prensa general escrita, tanto a nivel global como por país de	Periódicos de EEUU	THE NEW YORK TIMES US Búsqueda 1 - diethylene glycol Búsqueda 2 - "mass poisoning" + drug	Mayo 2016

Objetivo	Base de Datos	Palabras Clave	Fecha final de la búsqueda
aparición.		THE WALL STREET JOURNAL Búsqueda 1 - diethylene glycol. Filter: From 1997/01/01 to 2016/05/23 Búsqueda 2 - "mass poisoning" + drug. Filter: From 1997/01/01 to 2016/05/23	
	Periódicos de España	EL PAIS Búsqueda 1 – dietilenglicol Búsqueda 2 – intoxicación Panamá LA VANGUARDIA Búsqueda 1 – dietilenglicol Búsqueda 2 – intoxicación Panamá	Mayo 2016
	Periódicos de Reino Unido	THE GUARDIAN Búsqueda 1 - diethylene glycol Filter: From 2005 to 2016 Búsqueda 2 - "mass poisoning" + drug THE DAILY MAIL Búsqueda 1 - diethylene glycol	Mayo 2016

Objetivo	Base de Datos	Palabras Clave	Fecha final de la búsqueda
	InterPress Services (IPS) – versión inglesa	Búsqueda 1 - diethylene glycol. Filter: limites no identificados	
	Periódicos de Nigeria	VANGUARD Búsqueda 1 - diethylene glycol. Filter: limites no identificados Búsqueda 2 - “mass poisoning” + drug. Filter: limites no identificados THE PUNCH Búsqueda 1 - diethylene glycol Búsqueda 2 - “mass poisoning” + drug	Mayo 2016
	Periódicos de Bangladesh	THE DAILY STAR Búsqueda 1 - diethylene glycol; Filter: limites no identificados Búsqueda 2 - “mass poisoning” + drug Filter: limites no identificados NEWS FROM BANGLADESH Búsqueda no posible de realizar	Mayo 2016
	Periódicos de Argentina	CLARÍN Búsqueda 1- dietilenglicol. Límites: sin posibilidad de selección Búsqueda 2 – propóleos. Límites: sin posibilidad de selección LA NACIÓN Búsqueda 1- dietilenglicol Búsqueda 2 - propóleos	Mayo 2016
	Periódicos de Venezuela	EL NACIONAL Búsqueda no posible – búsqueda disponible después de 2012 EL UNIVERSAL Búsqueda no posible – búsqueda disponible después de 2014	Mayo 2016
	Periódicos de Haití	LE NOUVELLISTE Búsqueda no posible de realizar LE MATÍN Búsqueda no posible de realizar Periódico extra - HAITE PROGRÉS	Mayo 2016

Objetivo	Base de Datos	Palabras Clave	Fecha final de la búsqueda
		Búsqueda no posible de realizar	
	Periódicos de India	THE TIMES OF INDIA Búsqueda no posible - Filter: limites no identificados THE HINDU Búsqueda 1- diethylene glycol	Mayo 2016
	Periódicos de Francia	LE MONDE Búsqueda 1- diéthylène glycol Búsqueda 2 – pilosuryl LE FIGARO Búsqueda 1- diéthylène glycol Búsqueda 2 – pilosuryl	Junio 2016
	Periódicos de China	CHINA DAILY Búsqueda 1- diethylene glycol Búsqueda 2 – armillarisiin/ armillarisiin SHANGHAI DAILY Búsqueda 1- diethylene glycol Búsqueda 2 – armillarisiin	Mayo 2016
	Periódicos de Panamá	LA PRENSA Búsqueda 1- dietilenglicol / dietilene glycol EL SIGLO Búsqueda 1- dietilenglicol / dietilene glycol	Junio 2016
Objetivo 3 - Revisar las medidas legislativas que se tomaron tras las intoxicaciones masivas y su impacto en la prevención de nuevos episodios	Análisis de los artículos identificados en las búsquedas anteriores	Artículos identificados en la búsqueda para el objetivo 1 + Artículos identificados en la búsqueda para el objetivo 2	---
	Identificación de información directa: Análisis de las páginas web de las agencias	Búsqueda 1 – “diethylene glycol” (adecuación al idioma de la página web) Búsqueda 2 - búsqueda manual (navegación en la página web para identificación de información de historia de la agencia (“sobre” / “about”) y	Mayo 2016

Objetivo	Base de Datos	Palabras Clave	Fecha final de la búsqueda
	reguladoras / ministerio de cada país involucrado en episodios de intoxicación por DEG	legislación aplicable en el momento actual y anteriormente	
	Petición de información a las agencias reguladoras/ ministerio de la salud de cada país involucrado en los episodios de intoxicación por DEG	Solicitud de información de medidas legislativas implementadas desde 1990 e información disponible sobre el episodio de intoxicación por DEG, vía correo electrónico para las autoridades con contactos disponibles en la página web	2015/2016

4.2. Selección de artículos

En una primera fase se seleccionaron los artículos a partir de la lectura de los títulos y de los resúmenes disponibles, considerando los criterios de respuesta a los objetivos del estudio (descripción/referencia a acontecimientos con DEG o intoxicaciones resultantes en insuficiencia renal aguda (IRA) o medidas legislativas/reglamentarias).

En la segunda fase se revisaron los textos integrales de los artículos seleccionados a partir de la evaluación de los criterios de selección previamente definidos y descritos en la Tabla 6.

Tabla 6 – Criterios de selección de artículos por cada objetivo

Objetivo 1	Objetivo 2	Objetivo 3
Artículos en cualquier idioma excepto chino, hindi i bangladés Cualquier tipo de artículo científico, editoriales, informes, artículos periodísticos e información disponible en sitios web		
Artículos que incluyesen la descripción de acontecimientos con intoxicaciones masivas por DEG en productos de uso medicinal.	Artículos con referencias a acontecimientos relacionados con las intoxicaciones masivas por DEG en productos de uso medicinal, identificadas en la búsqueda del objetivo 1 Se excluirán artículos que, a pesar de hacer referencia a un episodio identificado, tuviesen como objetivo principal del mensaje: <ul style="list-style-type: none"> • Procesos en tribunal paralelos al episodio; elecciones y campañas políticas; • Sospecha de intoxicación de otro jarabe (con indicación de análisis negativo en el análisis de DEG); • Aspectos administrativos y de gestión de las instituciones involucradas; • Protestas por otros episodios; • Otras catástrofes (accidentes; otras intoxicaciones) • Comentarios de la población - 	Artículos que incluyesen la descripción de acontecimientos o con referencia a intoxicaciones masivas por DEG en productos de uso medicinal y medidas legislativas/reglamentarias a consecuencia del evento. Artículos que incluyesen medidas legislativas/reglamentarias ocurridas en los países con episodios de intoxicación o en organizaciones de carácter global.

	<p>opinión pública; comentarios a artículos; intervención de la policía en manifestaciones;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Artículos repetidos (mismo artículo con diferentes links, en inglés); • Contaminación por DEG de otros productos (leche, dentífricos). 	
--	---	--

4.3. Obtención de datos

Se realizó mediante un formulario específico para cada búsqueda.

Para artículos seleccionados en la búsqueda del objetivo 1 se recogió información de acuerdo con la Tabla 7.

Tabla 7 – Variables de la hoja de extracción de datos – Objetivo 1

Tema	Variables
1. Identificación del Artículo	Número de Identificación del artículo / código
	Autor
	Fecha de publicación
	Título
	Cita
	Tipo de artículo
2. Caracterización artículo / trabajo presentado en el artículo	Objetivo
	Metodología
	Resultados Globales
3. Caracterización del episodio	Año
	Periodo de Ocurrencia
	País
	Medicamento – Principio activo y nombre comercial
	Medicamento - Composición
	Indicación
	Formulación
	Fabricante – Producto final y materia prima (si aplicable)
	Situación reglamentaria del fabricante
	% DEG en el producto final
	Diluyente/substancia sustituida
	Origen del DEG
	Origen del DEG - País
	Composición de la materia prima
	Circuito del producto contaminado
Responsables de la identificación	

Tema	Variables
	Cantidad de producto comercializado
	Periodo de fabricación
	Primer caso detectado – Fecha y localidad
4. Caracterización de la población afectada	Número de casos descritos – Contacto con el producto
	Número de casos con IRA
	Número de fallecimientos
	Tiempo hasta la muerte
	Datos de los sobrevivientes
	Edad de los individuos (media y rango)
	Distribución por género (% sexo masculino)
	Enfermedad(es) asociada(s)
	Prescripción / Recomendación por
5. Caracterización Clínica	Desarrollo clínico de la intoxicación
	Diagnóstico inicial
	Tiempo hasta los primeros síntomas / Tiempo hasta IRA
	Parámetros bioquímicos evaluados
	Evaluación histopatológica
	Determinación de DEG en sangre y/u orina
	Análisis postmortem- Alteraciones observadas: renales, pancreáticas, hepáticas o neuronales
	Terapéutica instituida
6. Determinación de las dosis de DEG	Dosis mínima de medicamento
	Dosis máxima de medicamento
	Tiempo medio de exposición
	Dosis mínima de DEG
	Dosis máxima de DEG
	Dosis letal
	Dosis no letal
7. Desenlace	Recogida del medicamento
	Alertas a la población y la comunidad médica
	Sanciones a los responsables
	Impacto político
	Impacto social
8. Medidas para prevenir nuevas intoxicaciones	Cambios legislativos nacionales
	Cambios normativos /Orientaciones a nivel global
	Repercusiones en otros países
9. Descripción de los cambios	Año
	País
	Objetivo
	Cambios
	Relación con episodio de DEG
	Relación con otros eventos
	Impacto esperable
	Conclusiones
10. Principales conclusiones del artículo	---

La clasificación de los artículos (por tipo) se realizó mediante el análisis de su contenido (tipo de información) y de acuerdo con la nomenclatura definida por la edición de 2016 de MeSH – Medline – “*Publication Characteristics (Publication Types) with Scope Notes*”.⁹²

Para los artículos seleccionados para análisis de la repercusión en la prensa general escrita se recogieron los datos descritos en la Tabla 8.

Tabla 8 - Variables de la hoja de recogida de datos – Objetivo 2

Tema	Variables
1. Identificación del artículo	Número de Identificación del artículo / código
	Periódico
	País
	Autor
	Título
	Fecha de publicación - año
	Fecha de publicación – día y mes
	Cita
2. Caracterización artículo	Mensaje principal de artículo (episodio de intoxicación del país)
	Episodio de intoxicación relacionado (año). Si no, descripción del objetivo / mensaje principal
	Tipo de Artículo (noticia; reportaje; editorial; crónica; columna)
	Mensaje principal

Del análisis de los artículos identificados para la revisión de las medidas legislativas, se recogieron las variables identificadas en la Tabla 9.

Tabla 9 - Variables de la hoja de recogida de datos – Objetivo 3

Tema	Variables
1. Medidas legislativas / reglamentarias	Cambios legislativos/reglamentarios nacionales
	Cambios normativos /orientaciones globales
	Otras acciones con impacto potencial en la prevención
	Repercusiones en otros países
2. Descripción de los cambios (para cada acción identificada)	Año
	País
	Objetivo
	Cambios
	Relación con episodio de DEG (si; no; probable)
	Relación con otros eventos (sí, ¿cuál?; no)
	Impacto esperable
	Conclusiones

Se consideraron las siguientes medidas legislativas: presentación o aprobación de nuevos decretos ley; decretos ejecutivos; directivas europeas; orientaciones/normas de carácter obligatorio; políticas de salud o alteraciones del estatuto del medicamento.

Se clasificaron como acciones con impacto potencial en la prevención de episodios futuros las siguientes: publicación de recomendaciones; implementación de sistemas de farmacovigilancia o de control de calidad; acciones de educación/sensibilización; grupos de trabajo de falsificación de medicamentos o acciones de retirada de comercialización de medicamentos con potencial de intoxicación.

Las medidas legislativas y acciones se clasificaron en relación a un episodio de intoxicación por DEG si la publicación refería dicha relación o una potencial relación.

5. RESULTADOS

De la búsqueda realizada en *Pubmed (Medline y Ovid)*, *Embase* y *Google Scholar* se obtuvieron 4.982 artículos de los cuales se seleccionaron 168 para su análisis posterior. Tras la lectura completa de los artículos se identificaron 70 para la extracción de datos, de acuerdo con los criterios de selección definidos para dar respuesta al primer objetivo. La Figura 3 presenta la identificación y selección de artículos a lo largo de las varias etapas de análisis. A partir del estudio de las referencias bibliográficas de los 70 artículos previamente incluidos, se identificaron 50 referencias adicionales, de las cuales se seleccionaron 14 para el análisis completo. En total se identificaron 84 artículos que describen las características epidemiológicas y sociológicas de las principales intoxicaciones (respuesta al objetivo 1).

Los artículos incluidos en el análisis se publicaron entre 1991 y 2014, más de 50% (n=46) con fecha de publicación después de 2007. En la Figura 4 se representa el número de artículos por año de publicación. Los picos de publicaciones se observaron en los años siguientes a los episodios de intoxicación por DEG ocurridos en Haití (1995), Panamá y China (2006) y en el año del episodio que tuvo lugar en Nigeria (2009).

El tipo de publicación más utilizado fue el original (*Journal Article – Original*) con 20 artículos, seguido de los periodísticos en revistas del área de la medicina /ciencia (*News*) con 15 artículos, y de los de revisión (*Reviews*) con 12 artículos (Tabla 10). La publicación de originales se mantuvo constante a lo largo de los años, con publicaciones de estudios originales asociadas a casi todos los episodios de intoxicación por DEG (excepción para Venezuela, Francia y Bangladesh, 2009). Por otro lado, la publicación de revisiones se realizó después de 2006 y, en su mayoría (9/12), tras 2009 (Figura 4).

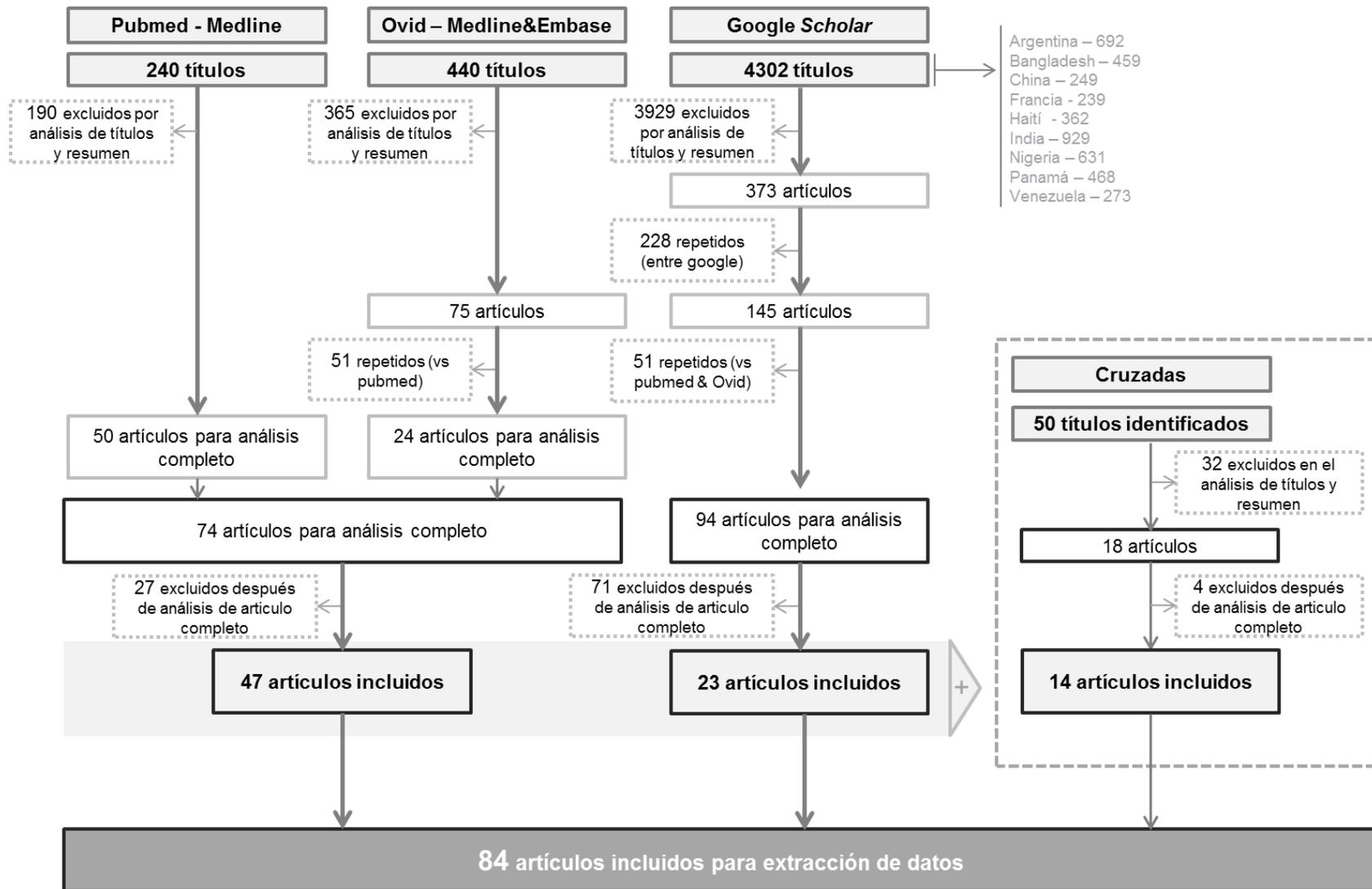


Figura 3 - Proceso de selección de artículos a partir de la búsqueda en *Pubmed*, *Embase* y *Google Scholar* – objetivo 1

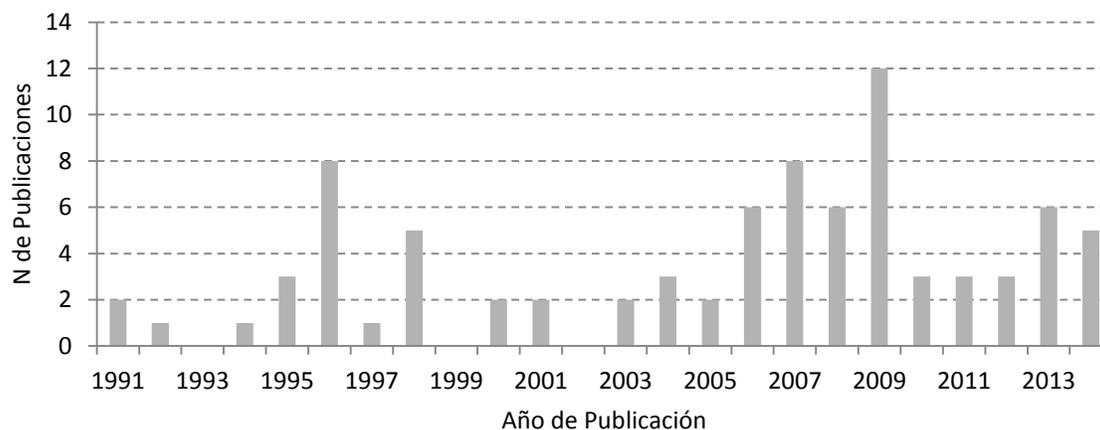


Figura 4 - Frecuencia de artículos seleccionados para la recogida de datos por año de publicación

Tabla 10 – Número de artículos por tipo de publicación (n=84)

Tipo	Número	%
<i>Original</i>	20	23,8%
<i>News</i>	15	17,9%
<i>Review</i>	12	14,3%
<i>Newspaper article</i>	9	10,7%
<i>Comment</i>	5	6,0%
<i>Technical report</i>	4	3,6%
<i>Letter</i>	3	4,8%
<i>Historical article</i>	3	3,6%
<i>Government publications</i>	3	3,6%
<i>Editorial</i>	3	2,4%
<i>Monograph</i>	2	2,4%
<i>Annual reports</i>	2	2,4%
<i>Case reports</i>	1	1,2%
<i>Personal narratives</i>	1	1,2%
<i>Textbooks</i>	1	1,2%

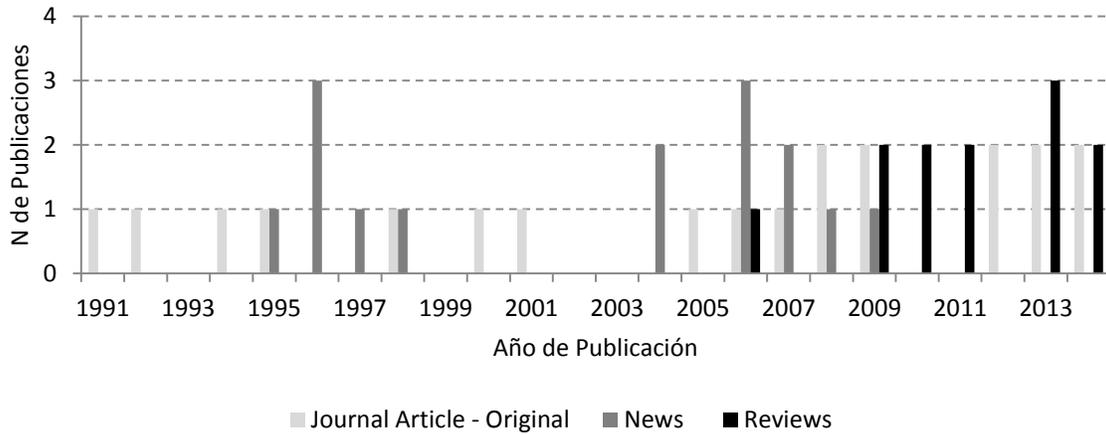


Figura 5– Frecuencia de los principales tipos de publicaciones por año de publicación

La búsqueda realizada en los periódicos generalistas, para respuesta al objetivo 2, resultó en 2.874 artículos de los cuáles se identificaron 1.051, de acuerdo con los criterios de selección referidos en la metodología (Figura 6). El análisis de los artículos originó la exclusión de 36 repetidos y selección de 1.015 artículos para análisis de la repercusión de los episodios en la prensa escrita.

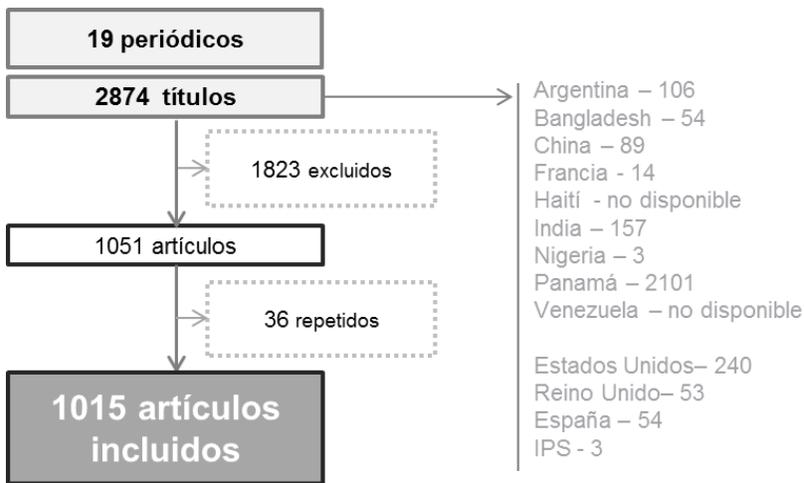


Figura 6 - Proceso de selección de artículos a partir de la búsqueda en periódicos generalistas de cada país involucrado en episodios de intoxicación por DEG, EEUU, Reino Unido, España e IPS – objetivo 2

Los artículos seleccionados corresponden a los 7 países involucrados en episodios de intoxicación por DEG, 3 países seleccionados para análisis del impacto en los medios internacionales (EEUU, Reino Unido y España) y al IPS (Tabla 11).

La búsqueda realizada en los periódicos de Venezuela y Haití no originó resultados. Para los periódicos de Venezuela la búsqueda solo estaba disponible para artículos publicados después de 2012 (El Nacional) y después de 2014 (El Universal). El tercer periódico, y único, adicional identificado en el motor de búsqueda no cumplía los criterios de selección. No se identificaron igualmente periódicos en los artículos incluidos en la caracterización del episodio (objetivo 1). Para Haití, el periódico Le Nouvelliste fue creado después de 2000 y no se identificaron artículos publicados tras esta fecha y el periódico Le Matin no estaba disponible en el periodo de realización de la búsqueda (página web en mantenimiento). Fue identificado un periódico extra en el ranking (Haite Progrés) e implementada la búsqueda pero el motor de búsqueda no estaba disponible.

Tabla 11 - Número de títulos por país resultantes de la búsqueda con las palabras clave definidas (número de título, artículos seleccionados y tasa de inclusión)

País de origen de los periódicos	Número de títulos en la búsqueda	Número de artículos seleccionados	% artículos elegibles
Estados Unidos	240	20	8%
Reino Unido	53	6	11%
España	54	9	17%
IPS	3	3	100%
Nigeria	3	1	33%
Bangladesh	54	45	83%
Argentina	106	14	13%
Venezuela	0	0	No aplicable
Haití	0	0	No aplicable
India	157	1	1%
Francia	14	4	29%
China	89	35	39%
Panamá	2.101	877	42%
TOTAL	2.874	1015	35%

Para la revisión de las medidas legislativas (objetivo 3) se identificaron 40 artículos que hacían referencia a los cambios implementados, a partir de los 140 títulos identificados en el análisis de los resultados de las búsquedas de los objetivos 1 y 2. La búsqueda en las páginas web de las entidades de cada país, con utilización de la palabra clave “dietilenglicol” (adaptada al idioma de la página web), llevó a la identificación de 2 artículos sobre cambios legislativos. La búsqueda manual en las mismas páginas web identificó información sobre legislación aplicable en siete países (Figura 7).

El contacto realizado con las autoridades de cada país con direcciones de email disponibles (NAFDAC – Nigeria; ANMAT – Argentina; *Direction de la Pharmacie, du Médicament et de la Médecine Traditionnelle* (DPM/MT) – Haití; *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* (ANSM) – Francia; *Central Drugs Standard Control Organization* (CDSCO) – India; *China Food and Drug Administration* (CFDA) – China; MINSA - Panamá) no resultó en la obtención de información adicional.

Adicionalmente, y con el objetivo de complementar la información relativa a las medidas legislativas, se identificaron 34 artículos con información de otras acciones de las autoridades involucradas o de otras organizaciones, relacionadas con la minimización del impacto de los episodios y prevención de ocurrencias futuras. Asimismo se identificó información adicional en la página web de la agencia de Venezuela, el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel (INHRR).

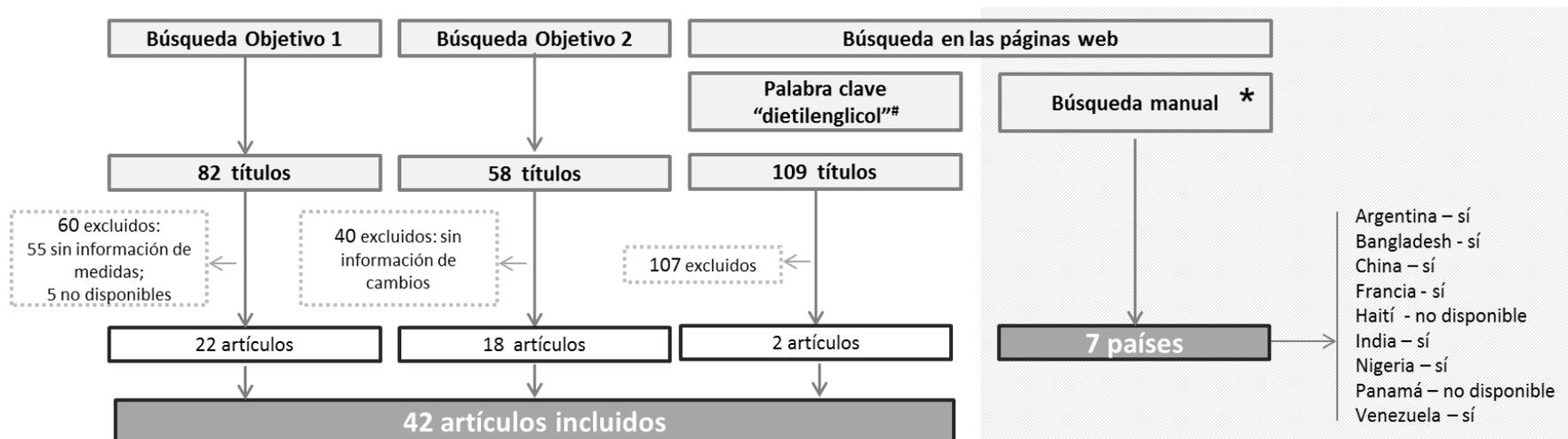


Figura 7 - Proceso de selección de artículos en respuesta al objetivo 3 (a partir de las búsquedas realizadas para los objetivos 1 y 2 y de búsquedas en las páginas web de las entidades reglamentarias de cada país)

Leyenda: #no disponible en Leyenda la página web de *Directorate General of Drug Administration* (DGDA) – Bangladesh y INHRR – Venezuela; *La búsqueda manual condujo a la identificación cronológicamente de información sobre los cambios legislativos de cada país, incluida en el texto de la página web de cada entidad (no corresponde a publicaciones)

5.1. Características epidemiológicas y sociológicas de las principales intoxicaciones masivas por DEG

La búsqueda ha permitido la identificación de 12 episodios de intoxicación masiva por DEG en 9 países (Tabla 4). La Figura 8 muestra su distribución geográfica. En tres países ocurrieron dos episodios (Bangladesh, India y Nigeria); en Bangladesh y Nigeria transcurrieron casi 20 años entre el primero y el segundo.

El análisis de las poblaciones con contacto con DEG no fue posible en la mayoría de los episodios. En este sentido, los estudios, los informes técnicos y otro tipo de comunicaciones utilizaron como población contaminada los pacientes que desarrollaron insuficiencia renal aguda (IRA), al ser ésta la manifestación clínica más característica de la intoxicación.



Figura 8 – Representación geográfica de los países involucrados en los episodios de intoxicación por DEG en el período del estudio (América Latina – Argentina, 1992; Venezuela, 1994; Haití, 1995; Panamá, 2006. Europa – Francia, 2003. África - Nigeria – 1990 y 2008/9. Asia – Bangladesh 1990/2 y 2009; India, 2 episodios en 1998; China, 2006)

5.1.1 Nigeria (1990)

Se identificaron 10 artículos con elementos descriptivos del episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Nigeria, publicados entre 1991 y 2010. Incluyeron dos estudios originales retrospectivos,^{93,94} un informe técnico de las entidades involucradas en la investigación⁹⁵ (incluyendo la del Ministerio de la Salud de Nigeria [FMOH]) y un estudio original de análisis de muestras de medicación contaminada.⁸⁵ La Tabla 12 resume los artículos identificados para este episodio.

La investigación del brote de Nigeria se inició por la identificación de 4 muertes por IRA una semana del mes de junio de 1990 en el *Jos University Teaching Hospital (JUTH)* del Estado de Plateau, seguida de 36 casos de características similares en el Estado de Oyo poco después (agosto y septiembre). Tras la notificación inicial, el FMOH, en colaboración con otras agencias como los *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* y la *Task Force on Fake and Counterfeit Drugs, Food and Drug Administration and Control* de Nigeria, iniciaron investigaciones epidemiológicas y de laboratorio en el mes de septiembre con el objetivo de identificar el agente responsable del brote epidémico.

En la investigación de los fármacos administrados a los pacientes que habían desarrollado IRA, se identificó cloroquina, paracetamol, prometacina y, en algunos casos, antitusígenos. El análisis de los medicamentos probó la contaminación de un jarabe de paracetamol con DEG, una nueva formulación recientemente preparada y dispensada por las farmacias de los hospitales misioneros de Plateau y Oyo (información de la composición: jarabe de frambuesa, jarabe de amaranto, polvo de paracetamol, propilenglicol). La dispensación de la nueva formulación de paracetamol se inició en la semana del 25 de mayo de 1990 en el hospital de Plateau y en la semana del 17 de agosto en el hospital de Oyo.

Tabla 12 – Artículos identificados en relación con el episodio de intoxicación por DEG que tuvo lugar en Nigeria (1990)

Primer autor	Año de publicación	Título	Tipo
Osinusi K ⁹³	1991	Diethylene glycol poisoning in Nigerian children	Journal Article – Original
Anónimo ⁹⁵	1991	Acute renal failure secondary to ingestion of adulterated paracetamol syrup, Plateau and Oyo States, June-September 1990	Technical Report
Okuonghae HO ⁹⁴	1992	Diethylene glycol poisoning in Nigerian children	Journal Article – Original
Wax PM ⁹⁶	1996	It's happening again--another diethylene glycol mass poisoning	Historical Article
McKenzie K ⁹⁷	1996	Epidemic of acute renal failure in Haiti	News
Barr DB ⁸⁵	2007	Identification and quantification of diethylene glycol in pharmaceuticals implicated in poisoning epidemics: an historical laboratory perspective	Journal Article – Original
Schier JG ⁷⁷	2009	Medication-associated diethylene glycol mass poisoning: a review and discussion on the origin of contamination	Review
Schep LJ ³⁷	2009	Diethylene glycol poisoning	Review
Alkahtani S ⁸¹	2010	Epidemics of acute renal failure in children (diethylene glycol toxicity)	Review
Oshikoya KA ⁹⁸	2010	Medicine turned poison for children in Nigeria	Letter

La contaminación había sido consecuencia de la utilización de DEG, incorrectamente rotulado como propilenglicol, adquirido por el hospital a intermediarios locales de productos químicos (de Onitsha). Su presencia fue confirmada en muestras de paracetamol y de propilenglicol de las farmacias, en muestras de paracetamol de los pacientes y en material de los intermediarios en Onitsha. Las publicaciones no especificaron la concentración de DEG en cada producto analizado (materia prima y producto final). Las investigaciones permitieron conocer que el DEG se había “extraviado” de las instalaciones de una compañía petrolífera local que lo había importado legalmente para sus actividades.

Al identificar la fuente de intoxicación, las autoridades iniciaron un programa de vigilancia para la identificación de nuevos casos, interrumpieron la utilización de jarabes de paracetamol e informaron en los periódicos y los medios de comunicación para sensibilizar la población y facilitar la recogida de producto no utilizado. En la semana del 13 de septiembre se realizó la recogida del paracetamol contaminado de las farmacias y se embargaron cerca de 1300 litros de DEG de potencial empleo en la fabricación de medicamentos. Las sanciones incluyeron la detención de varias personas en Onitsha y Port Harcourt y el pago de multas.

Se identificaron 111 muertes por IRA asociada al tratamiento con paracetamol contaminado por DEG. Los casos se describieron de junio a principios de octubre en el hospital de Plateau y del 24 de agosto al 19 de septiembre en el hospital de Oyo. La cronología de los acontecimientos de este evento se resume en la Figura 9.

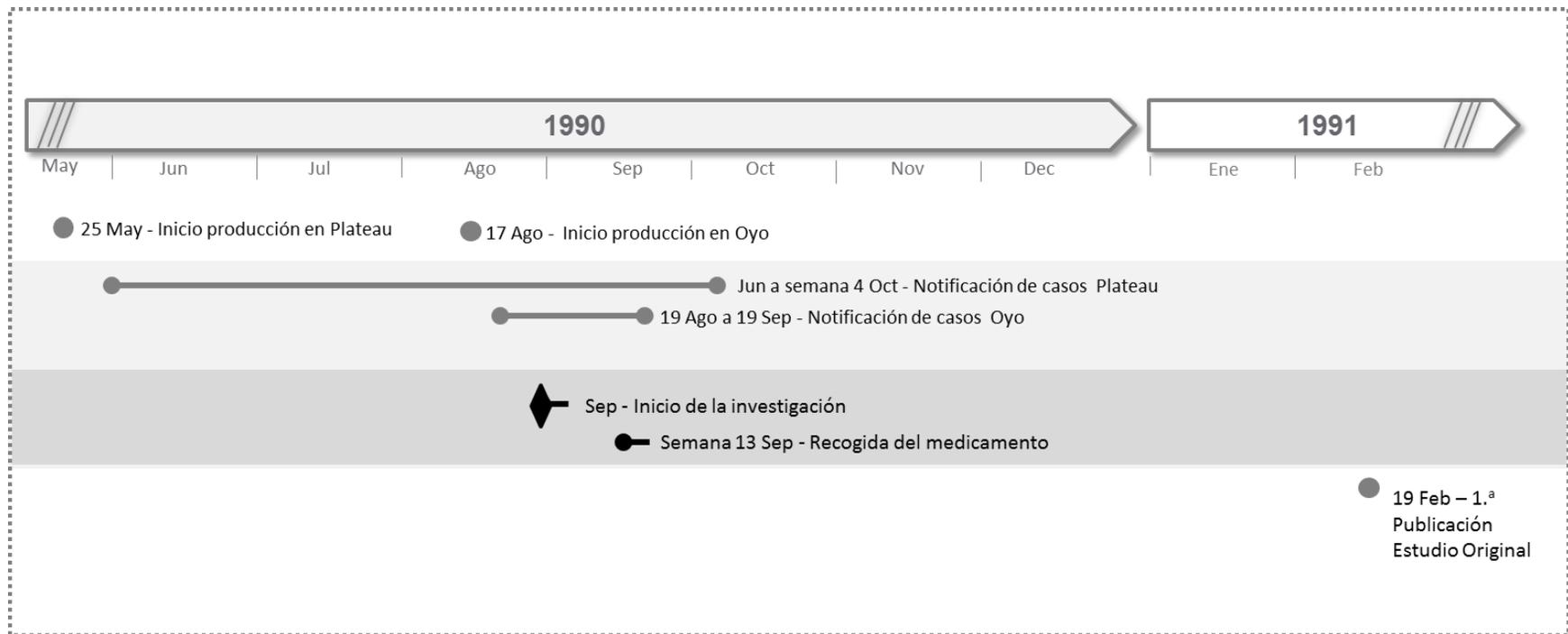


Figura 9 – Cronología de los acontecimientos relacionados con el episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Nigeria (1990)

Se publicaron dos estudios originales, uno de la población del hospital de Plateau y otro del hospital de Oyo, que permitieron la caracterización demográfica, la evolución clínica y la descripción de los datos de laboratorio y las lesiones anatomopatológicas de los pacientes que desarrollaron IRA, a través de la revisión retrospectiva de las historias clínicas. En la Tabla 13 se presentan las principales características metodológicas de los dos estudios y los resultados más relevantes.

Tabla 13 – Características metodológicas y principales resultados de los estudios originales del episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Nigeria (1990)

	Artículo (autor)	
	Osinusi et al ⁹³	Okuonghae et al ⁹⁴
Población de estudio	Pacientes enviados al <i>Children's Emergency Ward of the University College Hospital</i> con anuria en el <u>período de 24 de agosto a 19 de septiembre de 1990</u>	Pacientes admitidos en el JUTH – Plateau con diagnóstico de IRA asociada a ingestión de paracetamol contaminado con DEG en el período de <u>junio a septiembre de 1990</u>
Metodología	Evaluación retrospectiva de las historias clínicas (datos clínicos y terapéuticos) y evaluaciones de laboratorio y estudios anatomopatológicos	Evaluación retrospectiva de las historias clínicas (datos clínicos y terapéuticos) y evaluaciones de laboratorio y estudios anatomopatológicos
Indicación	Fiebre	Malaria, infecciones de vías respiratorias altas
Nº de casos con contacto con DEG	No disponible	No disponible
Nº de casos con IRA	23	47
Nº de muertes	22	47
Sobreviviente / Alta sin indicación médica	Un paciente abandonó el hospital sin indicación médica	---
Edad (rango)	2-33 meses	12-23 meses
% sexo masculino	52%	55,3%
Tiempo hasta la aparición de anuria	Media: 5,2 días (rango: 2-8)	No disponible

	Artículo (autor)	
	Osinusi et al⁹³	Okuonghae et al⁹⁴
Evolución clínica (signos y síntomas más comunes)	Anuria, diarrea, vómitos, hepatomegalia, taquipnea, respiración de Kussmaul, alteraciones de la consciencia	Anuria, fiebre, vómitos, diarrea, convulsiones, hepatomegalia, taquicardia, respiración de Kussmaul, palidez, edema, crepitación, deshidratación
Tipo de parámetros evaluados y principales resultados	Bioquímicos: acidosis (52%), alteraciones del potasio sérico y enzimas hepáticas incrementadas Anatomopatológicos: el análisis postmortem confirmó la intoxicación por DEG con necrosis tubular aguda	Bioquímicos: acidosis (88%) y creatinina sérica elevada (70%) Anatomopatológicos: el análisis postmortem confirmó la intoxicación por DEG con necrosis cortical renal y degeneración hidrópica central de los hepatocitos
Tiempo hasta la muerte después de la admisión	73,9% hasta los 3 días; tiempo máximo de 7 días	51% hasta los 3 días; tiempo máximo de 14 días
Terapéutica instituida	Rehidratación y corrección de la acidosis metabólica; diálisis peritoneal (4 pacientes)	Corrección de la deshidratación y acidosis; lavado gástrico, hidratación, antibióticos (en sospecha de infección)
Dosis de medicamento	Exposición de 1-4 días (15 a 60 ml)	No disponible
Dosis de DEG	No disponible	No disponible

Las características de este brote mostraron la fragilidad legislativa del sector farmacéutico en Nigeria (preparación y comercialización de medicamentos), así como de la comercialización de productos químicos y del control de seguridad de la industria petrolífera.

5.1.2 Bangladesh (1990-92)

El episodio de intoxicación por DEG en el inicio de la década de 1990 ocurrido en Bangladesh, se describió en 11 publicaciones, aparecidas entre 1995 y 2014 (Tabla 14). La mayoría se publicaron más de 10 años después del episodio, con excepción del artículo original publicado en 1995, una noticia de periódico científico del mismo autor, una carta al editor que comenta el artículo original publicada en el mismo año y un artículo histórico de 1996 que describió los casos ocurridos hasta el año de publicación.

Tabla 14 - Artículos identificados en relación con el episodio de intoxicación por DEG que tuvo lugar en Bangladesh (1990)

Primer autor	Año de publicación	Título	Tipo
Hanif M ⁹⁹	1995	Fatal renal failure caused by diethylene glycol in paracetamol elixir: the Bangladesh epidemic	<i>Journal Article – Original</i>
Hanif M ¹⁰⁰	1995	Diethylene glycol implicated in fatal renal failure in Bangladeshi children	<i>News</i>
Hossain M ¹⁰¹	1995	Other factors may have contributed to epidemic of renal failure	<i>Letter</i>
Wax PM ⁹⁶	1996	It's happening again--another diethylene glycol mass poisoning	<i>Historical Article</i>
Bogdanich W ¹⁰⁶	2007	FDA tracked poisoned drugs, but trail went cold in China	<i>Newspaper article</i>
Bogdanich W ¹⁰²	2007	From China to Panama, a trail of poisoned medicine	<i>Newspaper article</i>
Zepeda MG ¹⁰³	2007	De Bangladesh a Panamá: brotes de insuficiencia renal aguda por consumo de dietilenglicol	<i>Comment</i>
Schier JG ⁷⁷	2009	Medication-associated diethylene glycol mass poisoning: a review and discussion on the origin of contamination	<i>Review</i>
Schep LJ ³⁷	2009	Diethylene glycol poisoning	<i>Review</i>
Alkahtani S ⁸¹	2010	Epidemics of acute renal failure in children (diethylene glycol toxicity)	<i>Review</i>

Primer autor	Año de publicación	Título	Tipo
Helali AM ⁸³	2014	The Evolving Role of pharmacovigilance and drug safety: The way forward for Bangladesh	<i>Review</i>

La identificación, en octubre de 1990, de un incremento significativo del número de casos de IRA sin justificación alertó a los médicos del *Children's Hospital* de Dkaha (*Dkaha Shishu Hospital, Bangladesh*). En noviembre del mismo año los médicos del hospital iniciaron la identificación de las causas y notificaron a la administración la aparición de una media de 10 casos de IRA por mes a partir de enero de 1990. Tras identificar la medicación más común entre los pacientes, un jarabe de paracetamol, se enviaron muestras de paracetamol para análisis por la agencia regulatoria en tres años consecutivos (1991, 1992 y 1993), pero el hospital no recibió ningún informe o respuesta a sus peticiones. Paralelamente, se enviaron muestras a laboratorios privados de Bangladesh, con resultados negativos para sustancias tóxicas. Posteriormente, y tras el envío de muestras al *State Laboratory Intitute of the Commonwealth* de Massachussets, se identificó DEG en 19 muestras (correspondientes a 7 marcas comerciales) de las 69 muestras enviadas (28 marcas comerciales), siendo el único solvente presente en los jarabes contaminados.

Las muestras contaminadas con DEG tenían diversos orígenes (farmacia del hospital, farmacias comunitarias y pacientes) y fechas de producción entre 1990 y 1992. La composición de las muestras y el porcentaje de DEG presente no se encuentran descritos en las publicaciones, así como su origen. El origen de la contaminación no se identificó, pero lo más probable es su empleo en sustitución de propilenglicol y/o glicerina. La descripción de los medicamentos implicados no incluía su composición y todos provenían de compañías farmacéuticas locales de pequeñas dimensiones. No se aportaron datos sobre la situación regulatoria de los fabricantes pero, en el periodo del episodio, existían más de 100 empresas con licencia para la producción de paracetamol.

Se describieron 339 casos de IRA sin etiología precisa, 67 de los cuales presentaban evidencia de consumo de una marca de paracetamol contaminada con DEG. De los 336 pacientes fallecieron 236 y 72 pacientes se dieron de alta sin indicación clínica. En la Figura 10 se resumen los datos cronológicos del episodio de Bangladesh.

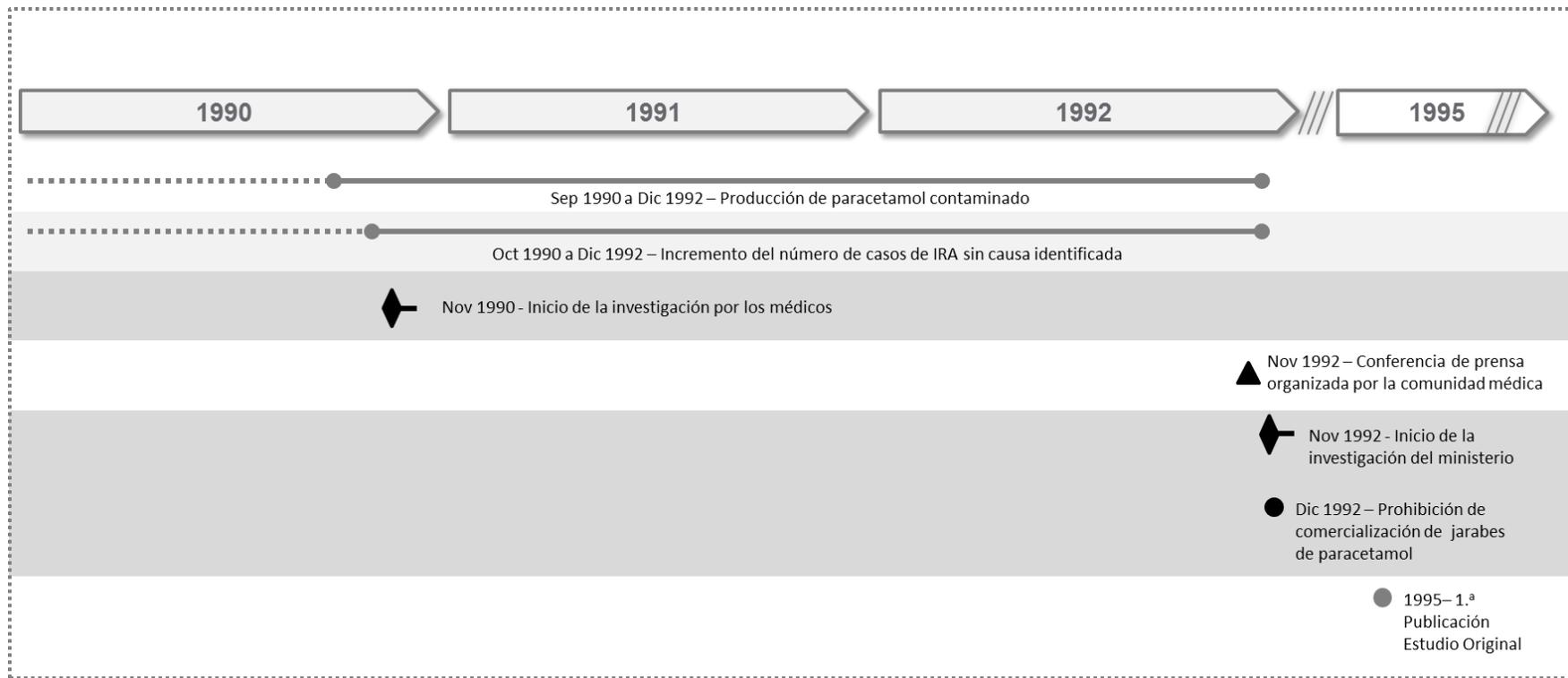


Figura 10 – Cronología de los acontecimientos relacionados con el episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Bangladesh (1990-92).

A pesar del número de muertes y la alerta de los médicos a las autoridades, solamente tras la conferencia para los medios de comunicación realizada por los médicos del *Dkaha Shishu Hospital* (noviembre de 1992) actuó el Ministerio de la Salud. Con la ayuda de la OMS realizaron exámenes de muestras de paracetamol (104 marcas) resultando en la identificación de DEG en 5, coincidentes con las identificadas en el análisis realizado por el *State Laboratory Intitute of the Commonwealth* de Massachussets.

En diciembre de 1992 las autoridades prohibieron la comercialización de jarabes de paracetamol, lo que originó una disminución de nuevos pacientes con IRA en un 54% y de casos de causa no conocida en un 84%. Se desconoce si los productores del medicamento con paracetamol contaminado fueron sancionados.

La evaluación de las características sociodemográficas y la evolución clínica de personas afectadas en este episodio se recogió en un artículo original. En la Tabla 15 se resumen los datos presentados por este estudio. Además de los resultados del estudio de casos y controles para comparación de exposiciones de pacientes con IRA de causa no conocida (casos) y de causa conocida (controles) y la determinación del agente tóxico, el artículo incluyó los resultados de la evaluación de muestras de paracetamol.

Tabla 15 - Características metodológicas y principales resultados del estudio original del episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Bangladesh (1990-92)

	Artículo (autor)
	Hanif et al ⁹⁹
Población de estudio	Pacientes del <i>Dhaka Shishu Hospital</i> seguidos en el periodo de 1 de enero de 1990 a 1 de diciembre de 1992 <u>Casos</u> - Pacientes con IRA de causa no conocida admitidos en el <i>Children's hospital - Dhaka</i> <u>Controles</u> - Pacientes con IRA de causa conocida admitidos en el mismo hospital
Metodología	Estudio de casos y controles (revisión de historias clínica y encuesta a los padres)
Indicación	91% con prescripción de medicamento para fiebre; 29% de una marca de jarabe de paracetamol
Nº de casos con contacto con DEG	Casos – 67; Controles - 0

	Artículo (autor)
	Hanif et al ⁹⁹
Nº de casos con IRA	Casos – 339; Controles - 90
Nº de muertes	Casos – 236; Controles - 30
Sobrevivientes / alta sin indicación médica	Sobrevivientes: Casos – 31; Controles – 42 Alta: Casos – 72; Controles – 17
Intervalo de edad	Casos – 1- 144 meses
% sexo masculino	Casos – 69,3%
Tiempo hasta el desarrollo de anuria	No disponible
Evolución clínica (signos y síntomas más comunes)	Hepatomegalia; edemas; hipertensión; acidosis; IRA
Tipo de parámetros evaluados y principales resultados	Bioquímicos: Creatinina plasmática aumentada; bicarbonato plasmática y leucocitos más bajos
Tiempo hasta muerte – después de la admisión	No disponible
Terapéutica instituida	No disponible
Dosis medicamento	No disponible
Dosis DEG	No disponible

Las características del episodio mostraron de nuevo las dificultades de monitorización del suministro de medicamentos y la necesidad de reforzar la legislación farmacéutica en Bangladesh.

Los datos publicados permiten estimar un periodo total del episodio de 28 a 36 meses, aunque el episodio de Bangladesh podría tener un impacto superior al descrito por los resultados de Hanif.⁹⁹

La carta al editor publicada en el *British Medical Journal* destacó los resultados de un estudio realizado en pacientes con IRA tratados en la Unidad Pediátrica Renal del *Institute of Post-Graduate Medicine and Research –Dhaka* que permitió la identificación de más de 600 casos para el periodo de 1988 – 1991 (+ 10 casos/mes) con una elevada mortalidad a pesar de la terapéutica instituida. Además, el impacto asociado a la comercialización de jarabes de paracetamol contaminados pudo potenciarse por las características sociales de la población afectada (nivel elevado de analfabetismo, bajos conocimientos sobre la medicación) y por la gravedad de la IRA causada por el retraso en la consulta al hospital.¹⁰¹

5.1.3 Argentina (1992)

Para caracterización del episodio de Argentina acaecido en 1992, se identificaron 8 artículos con elementos descriptivos del brote epidémico publicados entre 1994 y 2011. Los artículos seleccionados incluyeron 2 estudios originales retrospectivos, 3 revisiones, un artículo histórico, un artículo de prensa y una monografía en la cual se presenta el detalle del brote y de la investigación realizada. En la Tabla 16 se describen los artículos analizados.

Tabla 16 - Artículos identificados en relación con el episodio de intoxicación por DEG que tuvo lugar en Argentina (1992)

Primer autor	Año de Publicación	Título	Tipo
Drut R ¹⁰⁴	1994	Pathologic findings in diethylene glycol poisoning	<i>Journal Article - Original</i>
Lindberg DA ¹⁰⁵	1996	The NLM and Grateful Med: promise, public health, and policy	<i>Historical Article</i>
Ferrari LA ⁴⁵	2005	Clinical parameters, postmortem analysis and estimation of lethal dose in victims of a massive intoxication with diethylene glycol	<i>Journal Article - Original</i>
Bogdanich W ¹⁰⁶	2007	FDA tracked poisoned drugs, but trail went cold in China	<i>Newspaper article</i>
Schier JG ⁷⁷	2009	Medication-associated diethylene glycol mass poisoning: a review and discussion on the origin of contamination	<i>Review</i>
Schep LJ ³⁷	2009	Diethylene glycol poisoning	<i>Review</i>
Alkahtani S ⁸¹	2010	Epidemics of acute renal failure in children (diethylene glycol toxicity)	<i>Review</i>
Piola JC ¹⁰⁷	2011	Dietilenglicol y metanol: unidos por el mecanismo de toxicidad y por los brotes masivos	<i>Monograph</i>

La aparición de seis casos mortales de IRA sin causa aparente en el periodo de dos semanas desencadenó la investigación epidemiológica por las autoridades sanitarias de la provincia de Buenos Aires. Como resultado, se determinó como factor común a todos los pacientes la ingestión

de un preparado de propóleos con indicaciones terapéuticas múltiples (infecciones moderadas del tracto respiratorio superior, hipertensión, hipercolesterolemia, enfermedades digestivas, úlceras bucales, acné, infecciones). A pesar de que las evaluaciones iniciales investigaron la presencia de metales pesados, pronto surgió la sospecha de contaminación por DEG, lo que inició la realización de análisis para su detección y confirmación.

El preparado de propóleos contaminado había sido elaborado por los *Laboratorios Huilen*. Este fabricante, a pesar de comercializar más de 40 productos cosméticos y medicinales, no había sido inspeccionado, ya que la legislación en vigor no lo requería. Las investigaciones mostraron una producción sobredimensionada a su capacidad de fabricación y la utilización de códigos de productos certificados de forma inadecuada.

La toxicidad del preparado de propóleos fue debida a la sustitución de propilenglicol por DEG lo que resultó en un jarabe con 65% peso/volumen de DEG y 32% de propilenglicol. No se pudo disponer de los datos oficiales del número de afectados por el consumo del preparado contaminado, aunque el *Servicio de Toxicología del Sanatorio de Niños (SERTO)* registró 509 consultas relacionadas con el episodio (376 telefónicas y 133 personales). No obstante, solamente el 25% presentaban síntomas en relación a la ingestión de preparados líquidos. De las consultas telefónicas, el 60% estuvieron relacionadas con productos de los *Laboratorios Huilen*.

El número de muertes asociadas a este episodio no coincide en las publicaciones revisadas. En la de Drut et al (1994),¹⁰⁴ que evaluó hallazgos anatomopatológicos en una muestra de pacientes se establece que el número total de muertes fue de 26. Sin embargo, en un estudio retrospectivo de evaluación de parámetros bioquímicos y clínicos, publicado por Ferrari et al. (2005)⁴⁵ el número de fallecimientos fue 29, siendo este el número más elevado en las publicaciones incluidas en este análisis.

Los datos cronológicos asociados a este episodio son escasos, así como las decisiones inmediatas para la minimización del riesgo (recogida de la medicación, alertas a la población y sanciones). En relación a las sanciones, la decisión del juez, conocida en 1999, fue sobreeser a los directores del laboratorio por haber considerado que la contaminación fue el resultado de un sabotaje realizado

fuera de la empresa. En la Figura 11 se presenta el resumen de los acontecimientos incluidos en las publicaciones analizadas.

El análisis de datos clínicos, de laboratorio y anatomopatológicos se recogió en dos artículos originales, ambos con la utilización de datos retrospectivos y con el análisis de muestras de sangre y tejidos de pacientes que fallecieron en el hospital. La publicación de Ferrari et al⁴⁵ evaluó la relación entre alteraciones de los parámetros bioquímicos, las manifestaciones clínicas, la dosis letal de DEG y el hiato aniónico. Describió una buena correlación entre la dosis de DEG y el hiato aniónico ($r^2=0,63$). En la Tabla 17 se resumen las principales características y los resultados de los dos estudios que permitieron la caracterización del episodio.

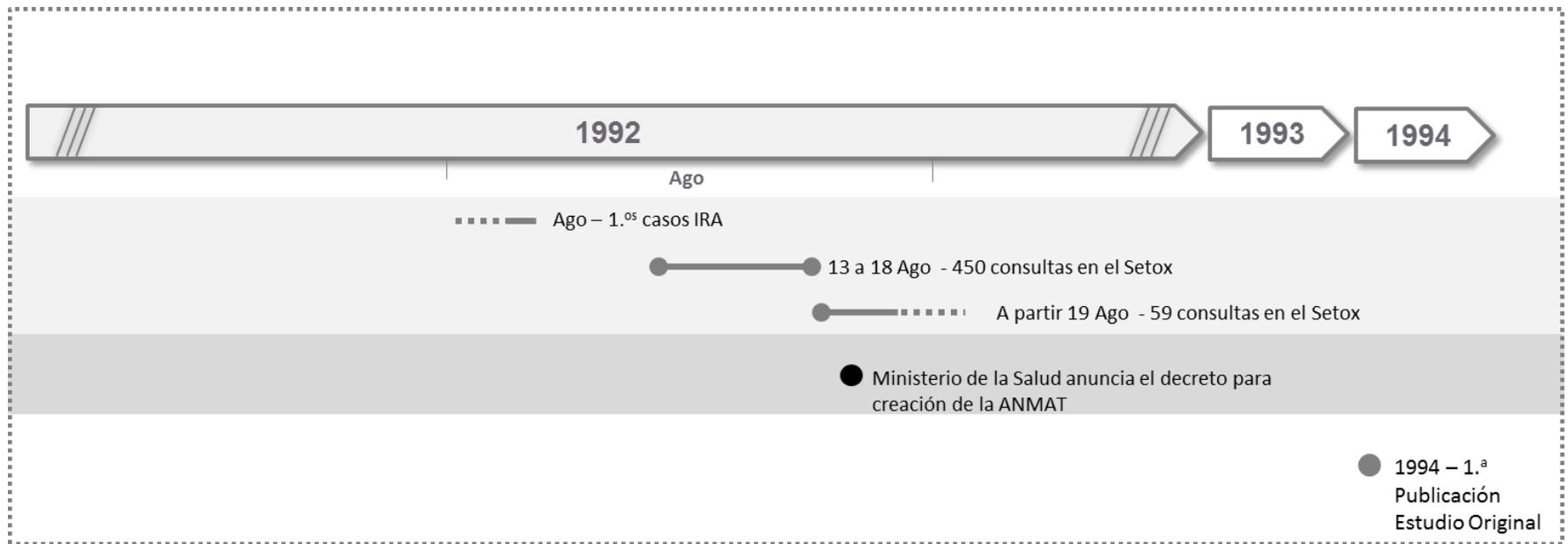


Figura 11 - Cronología de los acontecimientos relacionados con el episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Argentina (1992)

Tabla 17 - Características metodológicas y principales resultados de los estudios originales del episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Argentina (1992)

	Artículo (autor)	
	Drut R et al ¹⁰⁴	Ferrari LA et al ⁴⁵
Población de estudio	7 pacientes que fallecieron por intoxicación asociada al preparado de propóleos contaminado con DEG	15 pacientes que fallecieron por intoxicación asociada al preparado de propóleos contaminado con DEG
Metodología	Exámenes postmortem completos	Evaluación retrospectiva de muestras de sangre y vísceras. Evaluación de las historias clínicas. Análisis de muestras de jarabe entregadas por familiares
Indicación	No disponible	Infecciones leves del tracto respiratorio superior
Nº de casos con contacto con DEG	No disponible	No disponible
Nº de casos con IRA	No disponible	No disponible
Nº de muertes	26	29
Sobreviviente / alta sin indicación médica	---	----
Edad (rango) en años	60-93	50-93
% sexo masculino	57%	47%
Tiempo hasta la aparición de anuria	No disponible	24-28 h
Evolución clínica (signos y síntomas más comunes)	Manifestaciones "gripales"; dolores abdominales; oliguria por IRA; manifestaciones neurológicas (tipo síndrome Guillain-Barré invertido) y parestesias; coma y muerte	Oliguria, anuria e IRA
Tipo de parámetros evaluados y principales resultados	Anatomopatológicos: <u>Riñón</u> - necrosis tubular caracterizada por una micro y macrovacuolización hidrópica del citoplasma y descamación intratubular combinada <u>Hígado</u> - Todos los pacientes presentaron microvacuolización y necrosis hidrópica	Bioquímicos: desarrollo de acidosis metabólica en todos los pacientes. En 3 pacientes, se detectó DEG en sangre y vísceras (0,22; 0,20; 0,27 mg/l)

	Artículo (autor)	
	Drut R et al¹⁰⁴	Ferrari LA et al⁴⁵
	<p>comprometiendo a la zona centrolobulillar</p> <p><u>Páncreas</u> - todos los pacientes presentaron focos de pancreatitis aguda con citoesteatonecrosis</p> <p><u>Sistema nervioso central</u> - aterosclerosis, infartos antiguos y atrofia senil (4 casos); infartos hemorrágicos recientes (2 casos); focos de hemorragia en el piso del 4º ventrículo (3 casos); edema cerebral difuso y necrosis neuronal selectiva en todos los pacientes</p> <p><u>Sistema nervioso periférico</u> - degeneración axonomielítica consistente con disminución de la cantidad de fibras en todos los pacientes</p>	
Tiempo hasta la muerte – después de la admisión	3-5 días	1-11 días
Terapéutica instituida	No disponible	Todos los pacientes realizaron hemodiálisis entre los 6-21 días después de la ingestión de DEG
Dosis de medicamento	No disponible	5-20 ml
Dosis de DEG	No disponible	1,2 - 3,3 mg (mínima) / 4,8-13,3 mg (máxima)

El episodio de intoxicación por DEG demostró la fragilidad del sistema argentino de control de medicamentos. En respuesta a este episodio, el Ministerio de la Salud y Acción Social creó la *Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica* –ANMAT, por un decreto publicado el 20 de agosto de 1992. La ANMAT inició sus funciones en 1993. Este episodio también originó la creación del Programa de Farmacovigilancia.

5.1.4 Venezuela (1994)

El episodio intoxicación por DEG ocurrido en Venezuela se describe en dos publicaciones de las seleccionadas para análisis, un artículo original de presentación de técnicas de análisis de DEG (2000) y una revisión (2009) que utiliza el artículo original incluido en este análisis para la descripción del episodio (Tabla 15).

Tabla 18 - Artículos identificados en relación con el episodio de intoxicación por DEG que tuvo lugar en Venezuela (1994)

Primer autor	Año de publicación	Título	Tipo
Baffi P ¹⁰⁸	2000	Quantitative determination of diethylene glycol contamination in pharmaceutical products	<i>Journal Article - Original</i>
Schier JG ⁷⁷	2009	Medication-associated diethylene glycol mass poisoning: a review and discussion on the origin of contamination	<i>Review</i>

En las publicaciones analizadas no se encuentra descrito el proceso de identificación de casos, el periodo de aparición, la población afectada y sus características demográficas y clínicas. La identificación de DEG en los productos de uso medicinal realizada por el *Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel* a través del análisis de muestras de jarabe de paracetamol que, de acuerdo con el rótulo, incluía los solventes propilenglicol y glicerina (120 mg de paracetamol, 40 mg de sacarina sódica, 1,4 g de propilenglicol, 1,1 g de glicerina, 2,2 g de sorbitol, y 70% de agua destilada / 5 ml), descubrió la presencia de concentraciones de DEG entre 4,1% y 27,7%. Otras muestras de otros productos del mismo laboratorio (complejo de vitamina B, sulfato de hierro y vitamina B₁₂) presentaron porcentajes de DEG entre 4,1% y 24,8%.¹⁰⁸

Los escasos datos disponibles no permiten la definición de la cronología de acontecimientos ni la caracterización de la población involucrada. No se identificaron igualmente informaciones relativas a alertas o sanciones tras el episodio.

5.1.5 Haití (1995-96)

Se identificaron 25 publicaciones con la descripción del episodio de intoxicación por DEG que tuvo lugar en Haití, con fecha de publicación entre 1996 y 2013 (Tabla 19). En el segundo año del episodio (1996) se publicaron 6 artículos de los 23 seleccionados. Las publicaciones incluyeron 2 artículos originales, 1 informe técnico, 5 noticias en revistas médicas, 4 editoriales/comentarios, 3 noticias periodísticas, 1 narrativa personal, 1 caso clínico y 7 revisiones. Las revisiones fueran las últimas publicaciones y lo hicieron a partir de 2009.

Tabla 19 – Artículos identificados en relación con el episodio de intoxicación por DEG que tuvo lugar en Haití (1995-6)

Primer autor	Año de publicación	Título	Tipo
Altman LK ¹⁰⁹	1996	Contaminated anti-fever drug kills at least 30 children in Haiti	<i>Newspaper article</i>
McKenzie K ⁹⁷	1996	Syrup contamination linked to Haitian child deaths	<i>News</i>
Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ¹¹⁰	1996	Fatalities associated with ingestion of diethylene glycol-contaminated glycerin used to manufacture acetaminophen syrup--Haiti, November 1995-June 1996	<i>Technical Report</i>
McCarthy M ¹¹¹	1996	Syrup contamination linked to Haitian child deaths	<i>News</i>
Scalzo AJ ¹¹²	1996	Diethylene glycol toxicity revisited: The 1996 Haitian epidemic	<i>Case Reports</i>
WHO ¹¹³	1996	Deadly paediatric drugs: Diethylene glycol again	<i>News</i>
Anónimo ¹¹⁴	1997	Un sirop défectueux tue plusieurs dizaines d'enfants haïtiens	<i>News</i>
Woolf AD ¹¹⁵	1998	The Haitian diethylene glycol poisoning tragedy: A dark wood revisited	<i>Editorial</i>
O'Brien KL ¹¹⁶	1998	Epidemic of pediatric deaths from acute renal failure caused by diethylene glycol poisoning	<i>Journal Article - Original</i>
Anónimo ¹¹⁷	1998	Diethylene glycol poisoning associated with paracetamol liquid formulations	<i>Editorial</i>

Primer autor	Año de publicación	Título	Tipo
Griffin JP ¹¹⁸	1998	Editorial 2. Diethylene glycol poisoning associated with paracetamol liquid formulations	<i>Editorial</i>
Pierce G ¹¹⁹	1998	Glycerol contaminated with diethylene glycol	<i>News</i>
Junod SW ¹²⁰	2000	Diethylene glycol deaths in Haiti	<i>Historical Article</i>
Zepeda MG ¹⁰³	2007	De Bangladesh a Panamá: brotes de insuficiencia renal aguda por consumo de dietilenglicol	<i>Comment</i>
Bogdanich W ¹⁰²	2007	From China to Panama, a trail of poisoned medicine	<i>Newspaper article</i>
Bogdanich W ¹⁰⁶	2007	FDA tracked poisoned drugs, but trail went cold in China	<i>Newspaper article</i>
Barr DB ⁸⁵	2007	Identification and quantification of diethylene glycol in pharmaceuticals implicated in poisoning epidemics: An historical laboratory perspective	<i>Journal Article - Original</i>
Anisfeld MH ¹²¹	2008	Death by GMPs	<i>Personal Narratives</i>
Schier JG ⁷⁷	2009	Medication-associated diethylene glycol mass poisoning: A review and discussion on the origin of contamination	<i>Review</i>
Schep LJ ³⁷	2009	Diethylene glycol poisoning	<i>Review</i>
Brown CA ¹²²	2010	Food and pharmaceuticals. Lessons learned from global contaminations with melamine/cyanuric acid and diethylene glycol	<i>Review</i>
Alkahtani S ⁸¹	2010	Epidemics of acute renal failure in children (diethylene glycol toxicity)	<i>Review</i>
Rolle IV ¹²³	2011	Fifty-five years of international epidemic-assistance investigations conducted by CDC's disease detectives	<i>Review</i>
Falk H ¹²⁴	2011	Environmental- and injury-related epidemic-assistance investigations, 1946-2005	<i>Review</i>
Schwartzbord JR ¹²⁵	2013	Haiti's food and drinking water: a review of toxicological health risks	<i>Review</i>

La admisión de 32 niños en el *University General Hospital Port-au-Prince* (HUEH) con IRA idiopática, en un período de 6 meses (noviembre de 1995 a diciembre de 1996), sin antecedentes en los últimos 5 años, provocó la alarma y el interés de los médicos e investigadores. Potenciado por la presencia de ex colaboradores del CDC en Haití, ocupados en investigaciones de otras áreas, el departamento de Epidemiología del CDC (EIS – *Epidemic Intelligence Service*) recibió información sobre el brote epidémico a principios de mayo. Sin embargo, y a pesar de haber notificado el riesgo de contaminación por DEG al Ministerio de la Salud de Haití, no recibió ninguna invitación oficial de las autoridades para realizar la Investigación.

Durante este proceso, el gobierno de Haití contactó la Organización Panamericana de la Salud (OPS) que inició las investigaciones asumiendo que se trataría de un síndrome hemolítico urémico debido a *E. coli* 0157, por lo que solicitó el apoyo del CDC. Por relaciones personales entre los dos núcleos del CDC, el EIS fue contactado para colaborar en las investigaciones, lo que conllevó el envío de un epidemiólogo para practicarlas.

La realización de un estudio de casos y controles, publicado más tarde por O'Brien et al,¹¹⁶ permitió asociar la aparición de anuria u oliguria idiopática con el consumo de dos marcas de paracetamol (*Afebril* y *Valodon*) producidas por una compañía farmacéutica local (*Pharval*), con concentraciones medias de DEG de 14,4% (1,2%-19,6%). La contaminación tuvo su origen en la utilización de glicerina contaminada por DEG (24%), en la producción de las dos especialidades citadas y en más de 15 productos del *portfolio* de *Pharval*. Desde la llegada de los investigadores del CDC hasta la identificación del agente tóxico pasaron 7 días.

El día siguiente a la identificación de la contaminación el presidente haitiano realizó un anuncio a la población al mismo tiempo que se iniciaba una campaña en los medios de comunicación (periódicos, radio, televisión), tanto en Haití como en países de fuerte inmigración haitiana como EEUU. Asimismo, se distribuyeron panfletos para escuelas, se enviaron noticias para las sociedades médicas, se utilizaron megáfonos por la policía en la calle y el mismo día se publicó un anuncio ministerial por la agencia Reuters. Algunos días después, la OPS comunicó el episodio en su página web y en EEUU se inició una campaña de alerta / prevención. El Ministerio de Salud haitiano procedió a la recogida de la medicación.

Casi una semana después, *Pharval* inició la recogida de todos los productos contaminados, tras la confirmación de contaminación con DEG de los fabricados en su unidad de producción de *Pharval*. Se habían fabricado entre 12.000 y 15.000 unidades de 125 ml de paracetamol de 3 lotes distintos. La revisión de las publicaciones no ha permitido identificar el número total de personas expuestas a la medicación contaminada. Los cálculos realizados por los investigadores a partir de la medicación ya comercializada estimaron que hasta 184 personas habían estado en contacto con los medicamentos tóxicos. Se identificaron 109 pacientes con IRA de los que 88 fallecieron.

Las inspecciones realizadas a *Pharval* por el CDC establecieron la existencia de un bajo control de calidad y condiciones físicas de producción inadecuadas. En la investigación del origen de la materia prima contaminada, los investigadores pudieron establecer la ausencia de certificado de análisis. Sin embargo, a través de la identificación del intermediario local, el CDC pudo conocer el circuito de la glicerina contaminada.

La materia prima contaminada tuvo su origen en China, en la compañía *Sinochem International* (Xingang), que no estaba certificada para producción de ingredientes para utilización farmacéutica. Hasta que estos fueron adquiridos por *Pharval*, pasaron por cuatro intermediarios. La adquisición inicial al productor chino fue realizada por la compañía alemana de productos químicos *Metall-Chemie* (Hamburgo) que alteró intencionalmente el certificado de análisis con el objetivo de ocultar el origen del material. La comercialización fue realizada por el intermediario alemán VOS (con almacenes en los Países Bajos) que envió 72 barriles para Haití y mantenía en su almacén de Rotterdam 66 más contaminados con DEG. *Pharval* había adquirido 62 barriles del producto contaminado a un tercer intermediario alemán (CTC - *Chemical Trading and Consulting*) a través de un distribuidor de Haití el 27 de junio de 1995 (Figura 12). El distribuidor haitiano almacenó los 10 barriles de glicerina contaminada con 4 provenientes de Brasil y comercializó 12 barriles a 11 farmacias locales. Como consecuencia de las investigaciones de las autoridades, se multó a la compañía VOS con \$250.000. En las publicaciones consultadas no aparece referencia alguna de sanciones para *Pharval*, *Sinochem* y los restantes intermediarios. Los datos cronológicos relativos a los casos, investigaciones y alertas se resumen en la Figura 13.

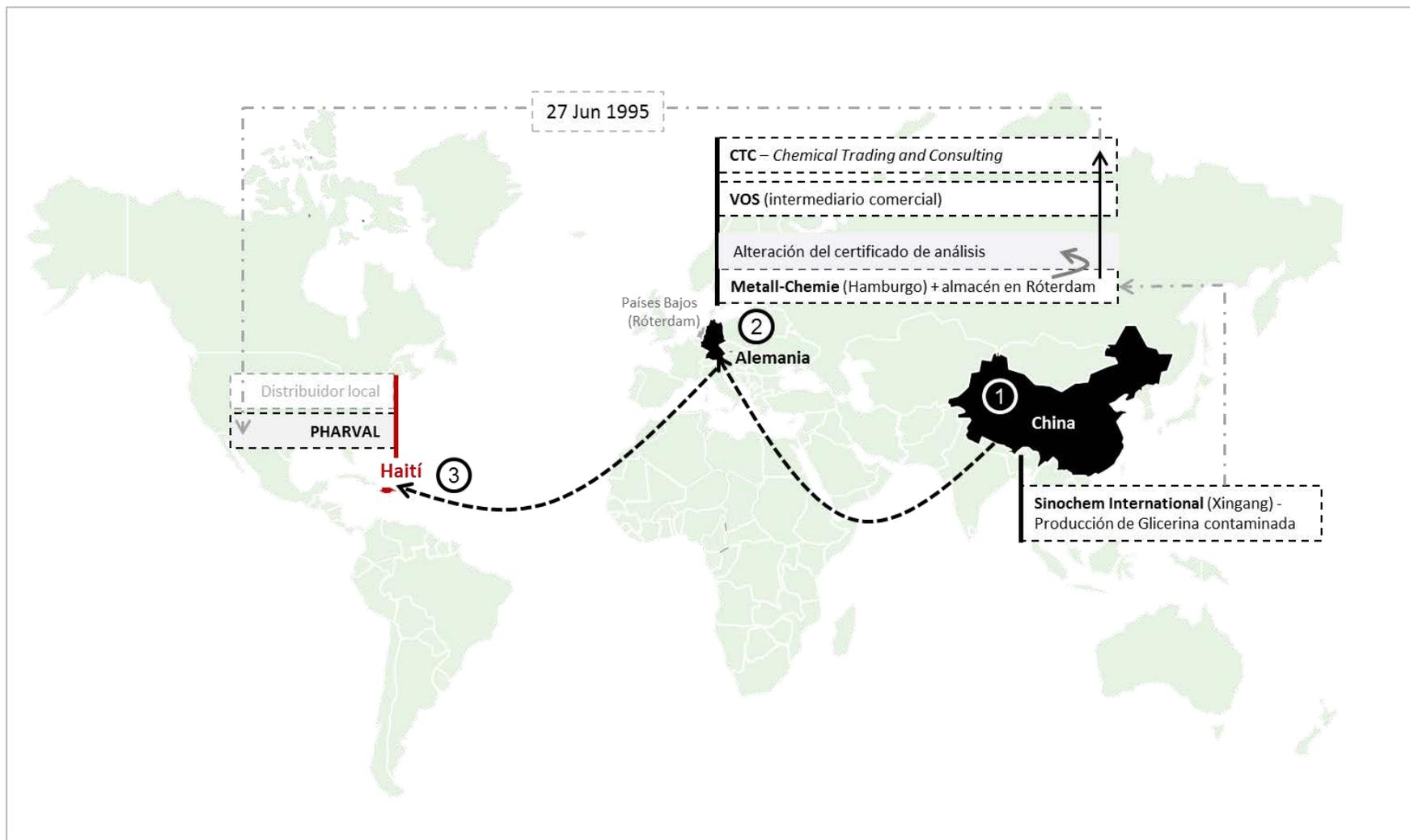


Figura 12- Circuito del producto contaminado (materia prima – glicerina) utilizado en el episodio de Haití (1995-96).

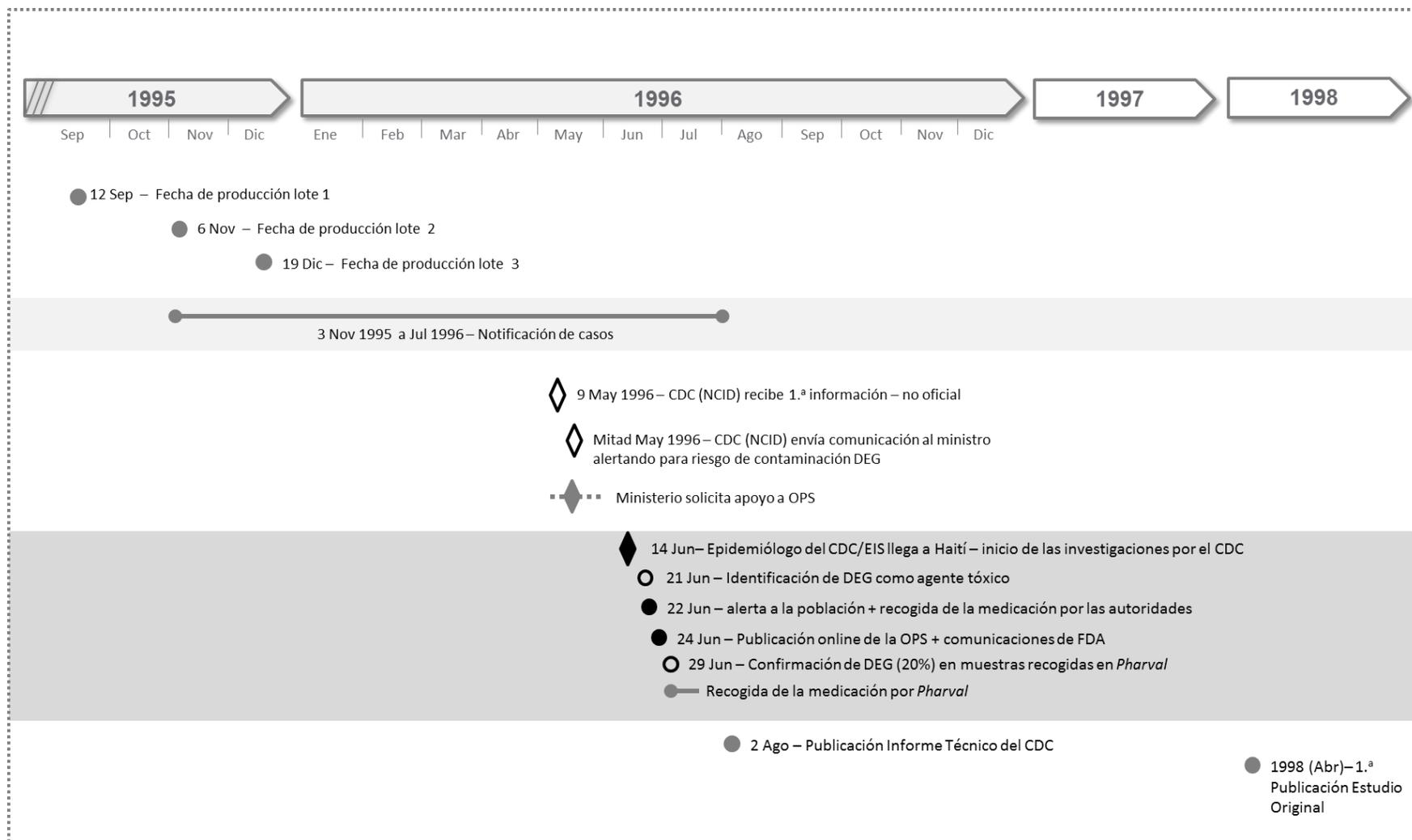


Figura 13 – Cronología de los acontecimientos relacionados con el episodio de intoxicación por DEG que tuvo lugar en Haití (1995 – 96)

La caracterización clínica y sociodemográfica del episodio se encuentra en la publicación original de O'Brien et al¹¹⁶ (Tabla 20).

Tabla 20 - Características metodológicas y principales resultados de los estudios originales del episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Haití (1995-96)

	Artículo (autor)
	O'Brien et al ¹¹⁶
Población de estudio	<p>Pacientes del HUEH <u>Casos</u> – Pacientes con anuria u oliguria idiopática por 24 h o más diagnosticada después del 1 de octubre de 1995; residencia en Haití; edad < 18 años (confirmados o posibles en función de la información disponible) <u>Controles</u> -Población pediátrica (<18 años) hospitalizados entre el 19 de junio y el 2 de julio de 1996 sin IRA y antecedentes actuales de fiebre</p> <p><u>Estudio de cohorte</u> - Población pediátrica (<15 años) admitida entre junio y septiembre de 1996 sin IRA y con historia de consumo de jarabe de paracetamol (lote contaminado con DEG)</p>
Metodología	<p><u>Estudio de casos y controles.</u> Los casos fueron identificados a partir de una solicitud enviada a los pediatras del HUEH, las listas de monitorización de enfermedades del Ministerio, las notificaciones de pediatras privados y de la comunidad a los investigadores</p> <p>La información se recogió a través de revisión de las historias clínicas y las entrevistas a los padres</p>
Indicación	Diarrea, vómitos y fiebre
Nº de casos con contacto con DEG	158
Nº de casos con IRA	109
Nº de muertes	88
Sobreviviente / alta sin indicación médica	<p>De los 98 pacientes tratados en Haití: 11 pacientes abandonaron el hospital sin indicación médica 85 fallecieron 2 sobrevivieron</p> <p>De los 11 pacientes enviados para tratamiento en EEUU: 3 fallecieron 8 sobrevivieron (1 desarrolló Insuficiencia renal crónica; 7 recuperaron la función renal)</p>
Intervalo de edad	1 mes-13 años

	Artículo (autor)
	O'Brien et al ¹¹⁶
% sexo masculino	60%
Tiempo hasta el desarrollo de anuria	6 días para desarrollo de oliguria o anuria
Evolución Clínica (signos y síntomas más comunes)	Anuria; edemas; dolor abdominal; alteraciones de la consciencia; oliguria; disnea ; IRA; hepatitis; pancreatitis; manifestaciones neurológicas graves (encefalopatía, neuritis óptica, parálisis facial unilateral); insuficiencia respiratoria con necesidad de ventilación asistida y coma.
Tipo de parámetros evaluados y principales resultados	Bioquímicos: alteraciones de la hemoglobina, aumento de creatinina, ALT y AST.
Tiempo hasta muerte – después de la admisión	No disponible
Terapéutica instituida	Todos los pacientes tratados en EEUU realizaron hemodiálisis y diálisis peritoneal
Dosis de medicamento	No disponible
Dosis de DEG	1,34 ml/kg (0,22-4,42)

En el estudio se evaluaron los factores de riesgo para desarrollo de IRA asociada a intoxicación por DEG. En base al análisis de datos de 138 pacientes se identificaron la edad (más jóvenes) y la diarrea y vómitos como enfermedad primaria. La dosis de DEG se estableció en 49 pacientes. En ellos, la dosis fue más elevada en los que desarrollaron IRA (1,34 vs 0,94) pero sin significación estadística.

La diferencias de tasa de mortalidad en el grupo de pacientes tratados en Haití y EEUU evidencia el impacto de la disponibilidad de hemodiálisis o diálisis peritoneal. La investigación contó con la colaboración de organizaciones internacionales y por el equipo de los CDC, destacando la relevancia del alerta de las autoridades y profesionales de salud para las principales señales de brotes epidémicos resultantes de contaminación de medicamentos.

Este episodio reflejó también las dificultades para realizar investigaciones en determinados contextos. En Haití, la discreción de las investigaciones mostró la influencia de los vínculos familiares entre el propietario de la farmacéutica y las entidades legislativas y ministeriales. En China, las autoridades obstaculizaron la realización de las investigaciones y la visita a la planta de producción se autorizó solo un año después de la solicitud, y se verificó que la compañía se había trasladado a otro emplazamiento.

Tras el episodio se inició un trabajo conjunto del Ministerio de la Salud y representantes de la industria farmacéutica local para proponer y aprobar una nueva legislación y una normativa para las empresas del sector. En noviembre de 1996, y como resultado del episodio, se creó un grupo de trabajo con representantes de la FDA, la OMS, la PAHO, los CDC y las compañías farmacéuticas para debatir las estrategias para la prevención de episodios por medicamentos contaminados en el ámbito mundial. El episodio de Haití desencadenó también la disponibilidad de un test de detección del DEG más fácil y barato que ya se encontraba en fase de evaluación.

5.1.6 India (1998) - paracetamol

En la India, se identificaron dos casos de intoxicación por DEG en 1998, asociados a dos medicamentos distintos.

El caso de intoxicación asociado a un jarabe de paracetamol se describió en 6 artículos publicados entre 2006 y 2013 (Tabla 21). El primer artículo relacionado con este episodio, un artículo original, fue publicado 8 años después (en 2006). Además del artículo original, las publicaciones identificadas incluyeron 4 revisiones y 1 noticia periodística.

Tabla 21 – Artículos identificados en relación con el episodio de intoxicación de paracetamol por DEG que tuvo lugar en India (1998)

Primer autor	Año de publicación	Título	Tipo
Hari P ¹²⁶	2006	Fatal encephalopathy and renal failure caused by diethylene glycol poisoning	<i>Journal Article - Original</i>
Bogdanich W ¹⁰⁶	2007	FDA tracked poisoned drugs, but trail went cold in China	<i>Newspaper article</i>
Schier JG ⁷⁷	2009	Medication-associated diethylene glycol mass poisoning: a review and discussion on the origin of contamination	<i>Review</i>
Schep LJ ³⁷	2009	Diethylene glycol poisoning	<i>Review</i>
Alkahtani S ⁸¹	2010	Epidemics of acute renal failure in children (diethylene glycol toxicity)	<i>Review</i>
Conway J ⁷⁶	2013	Review of the quality of pediatric medications in developing countries	<i>Review</i>

En los meses de abril y mayo de 1998 se observó un incremento anormal de los casos de IRA y encefalopatía y la aparición de pacientes con cuadros similares en otro hospital (episodio descrito en la sección siguiente) desencadenaron una investigación por las autoridades Indias de control de medicamentos. El análisis de la medicación consumida por los pacientes permitió la identificación de DEG en muestras de paracetamol, prescrito por profesionales sanitarios locales. Las muestras de paracetamol, producidas por un laboratorio local, contenían concentraciones de DEG de 2,3% a

22,3% (media 15,4%), utilizado en sustitución de propilenglicol, sin que se estableciera el origen de la contaminación (sustitución en la producción de materia prima o producto final).

Las publicaciones identificadas no incluyen el número total de afectados por el consumo de paracetamol contaminado y solo se facilitaron datos de un grupo de pacientes identificados en un hospital. La información relacionada con los hechos tras la identificación del agente tóxico tampoco es específica, ya que el paracetamol contaminado desapareció rápidamente de las tiendas lo que asoció a la inexistencia de nuevos casos. En la Figura 14 se resumen los acontecimientos cronológicos identificados a partir de las publicaciones incluidas.

La caracterización clínica, patológica y de seguimiento de los pacientes involucrados en este episodio fue realizada en un estudio de descripción de casos, publicado en 2006, en el que se destacó la elevada tasa de mortalidad (73%) potencialmente asociada a dosis elevadas de DEG y a la indisponibilidad de fomepizole para el tratamiento. Los datos principales del artículo de Hari et al¹²⁶ se resumen en la Tabla 22.

La aparición de episodios de estas características y la inexistencia de conclusiones sobre el origen muestran la dificultad de control y monitorización de la producción de medicamentos en India. En el juicio que se realizó a consecuencia de las intoxicaciones, el esfuerzo se dirigió a identificar como culpable el fabricante de jarabe de paracetamol pero no se realizaron investigaciones adicionales para identificar el productor de DEG.

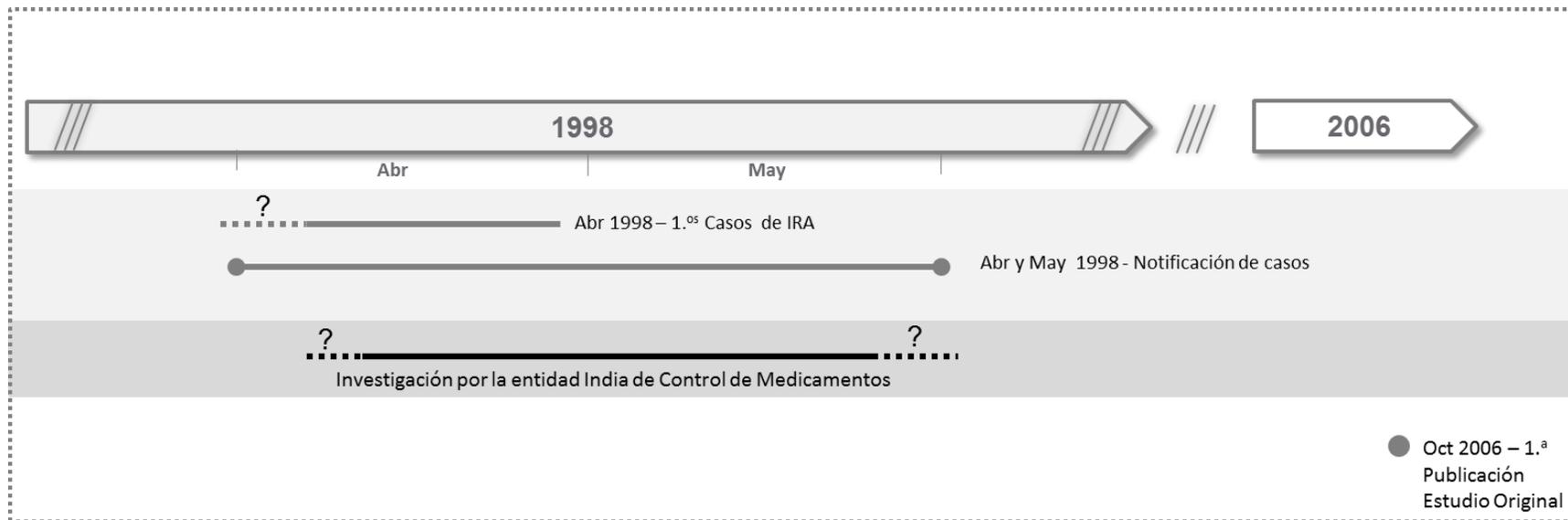


Figura 14 - Cronología de los acontecimientos relacionados con el episodio de intoxicación por DEG ocurrido en India (1998) - paracetamol

Tabla 22 - Características metodológicas y principales resultados de los estudios originales del episodio de intoxicación por DEG ocurrido en India (1998) con paracetamol

	Artículo (autor)
	Hari et al ¹²⁶
Población de estudio	Pacientes con IRA y encefopatía admitidos en el Departamento de Pediatría del <i>All India Institute of Medical Sciences</i> en abril y mayo de 1998
Metodología	Evaluación de una serie casos a través de revisión retrospectiva de las historias clínicas
Indicación	Fiebre
Nº de casos con contacto con DEG	No disponible
Nº de casos con IRA	11
Nº de muertes	8
Sobreviviente / alta sin indicación médica	3 sobrevivientes: Todos presentaban secuelas neurológicas. Un paciente con función renal alterada que precisó tratamiento con diálisis.
Intervalo de edad	7 – 42 meses
% sexo masculino	82%
Tiempo hasta el desarrollo de anuria	3,5 días después de inicio de fiebre.
Evolución clínica (signos y señales más comunes)	Anuria; diarrea, hiato aniónico en 3 pacientes Todos los pacientes desarrollaron encefalopatía con necesidad de ventilación (3-5 días después de anuria)
Tipo de parámetros evaluados y principales resultados	Bioquímicos: anemia, aumento de creatinina sérica y proteinuria en todos los pacientes Anatomopatológicos: la biopsia renal realizada en 5 pacientes mostró necrosis tubular aguda y la hepática (realizada en 3 pacientes) mostró necrosis central focal. La biopsia cerebral fue realizada en 2 casos sin registro de alteraciones significativas
Tiempo hasta muerte – después de la admisión	2 semanas (para 6 pacientes)
Terapéutica instituida	Ventilación, diálisis peritoneal en 9 pacientes y hemodiálisis en 2 pacientes

	Artículo (autor)
	Hari et al ¹²⁶
Dosis de medicamento	15-30 ml / día
Dosis de DEG	2 a 3 x la dosis tóxica (1ml/kg de 14% DEG)

5.1.7 India (1998) - Antitusígeno

Durante el mismo período en que se identificaron los casos de IRA asociados a paracetamol contaminado en el hospital *All India Institute of Medical Sciences*, se describieron también varios casos de niños con IRA en 2 hospitales de la ciudad de Delhi. Se identificaron 6 artículos relacionados con éste episodio y publicados entre 2001 y 2010. Incluyeron un artículo original, una carta al editor de comentario al artículo original, un informe anual y tres revisiones, todos publicados a partir de 2009.

Tabla 23 – Artículos identificados en relación con el episodio de intoxicación de un antitusígeno por DEG que tuvo lugar en India (1998)

Primer autor	Año de publicación	Título	Tipo
Singh J ¹²⁷	2001	Diethylene glycol poisoning in Gurgaon, India, 1998	<i>Journal Article - Original</i>
Kumar A ¹²⁸	2001	Diethylene glycol poisoning in Gurgaon, Haryana, India, 1998	<i>Letter</i>
Primo-Carpenter J ¹²⁹	2006	Matrix of drug quality reports in USAID-assisted countries	<i>Annual Reports</i>
Schier JG ⁷⁷	2009	Medication-associated diethylene glycol mass poisoning: a review and discussion on the origin of contamination	<i>Review</i>
Schep LJ ³⁷	2009	Diethylene glycol poisoning	<i>Review</i>
Alkahtani S ⁸¹	2010	Epidemics of acute renal failure in children (diethylene glycol toxicity)	<i>Review</i>

El incremento del número de casos de IRA idiopática en el *Kalawari Saran Children's Hospital - Delhi*, llevó los pediatras del hospital a notificar la situación al *National Institute of Communicable Diseases* a principios de mayo de 1998, que inició una investigación epidemiológica para determinar la causa de la epidemia (Figura 15). Las situaciones clínicas identificadas inicialmente fueron el síndrome hemolítico urémico o la necrosis tubular aguda asociada a deshidratación grave o estado de *shock*.

El análisis de las historias clínicas permitió verificar que la mayoría de los niños habían visitado médicos de clínicas privadas y recibido tratamiento para enfermedades leves caracterizadas por un episodio febril asociado o no a diarrea y síntomas respiratorios ligeros. En su mayoría habitaban en, o habían visitado, Gurgaon, una ciudad de la periferia de Delhi.

Tras investigaciones que incluyeron entrevistas a los familiares, médicos de la ciudad de Gurgaon y visitas a las habitaciones para recogida de muestras de sangre y heces de niños sanos, de agua y de medicamentos producidos en Gurgaon y en los distritos vecinos, se identificó la nefropatía como de posible causa medicamentosa. El acceso a la publicación de los datos relativos al episodio de Haití¹¹⁶ cambió el curso de las investigaciones e introdujo la posibilidad de una contaminación de la medicación, confirmada posteriormente por la presencia de DEG, con una concentración media de 17,5%, en muestras de un jarabe expectorante producido por una empresa farmacéutica local de Gurgaon. El análisis de muestras de otros 5 medicamentos resultó negativo para DEG, incluyendo muestras de paracetamol de la misma farmacéutica y positivo para etilenglicol en muestras de un expectorante de otra compañía farmacéutica.

No se dispone de los datos del número de pacientes en contacto con la medicación contaminada o de una evaluación exhaustiva de los pacientes que desarrollaron IRA. La determinación de los potenciales pacientes afectados estuvo dificultada por la inexistencia de rotulación en la medicación. A pesar de que número de casos de IRA identificado en las publicaciones fue de 36 niños, es probable que muchos más niños se expusieran al medicamento contaminado. Las entrevistas a los médicos responsables de la prescripción permitieron identificar a un profesional que había prescrito medicación en 15 de los 25 pacientes con historia clínica disponible, pero que también había tratado un elevado número de pacientes con la misma medicación (100 por día).

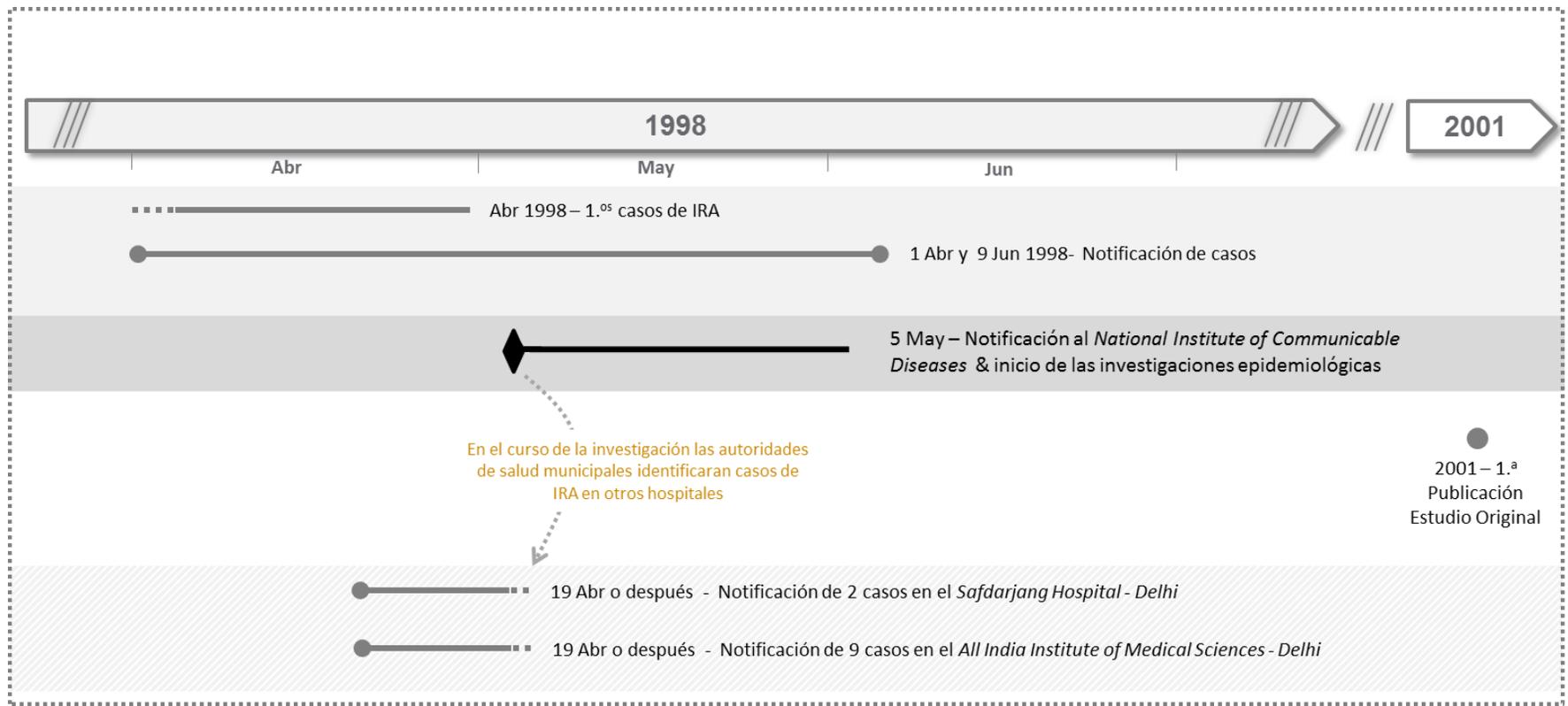


Figura 15 - Cronología de los acontecimientos relacionados con el episodio de intoxicación por DEG ocurrido en India (1998) – antitúsígeno

La evaluación clínica, de laboratorio y de tratamiento de los pacientes que ingresarán en el *Kalawari Saran Children's Hospital* y en el *Safdarjang Hospital* fue publicada en 2001 por Singh et al.¹²⁷ (Tabla 24). Por motivos administrativos, no se incluyó a los pacientes que ingresaron en el *All India Institute of Medical Sciences* (datos de la publicación de Hari et al¹²⁶).

Tabla 24 - Características metodológicas y principales resultados de los estudios originales del episodio de intoxicación por DEG ocurrido en India (1998) con un medicamento antitusígeno

	Artículo (autor)
	Singh et al ¹²⁷
Población de estudio	Pacientes admitidos en <i>Kalawati Saran Children's Hospital</i> y <i>Safdarjang Hospital</i> de 1 de abril a 9 de Junio con diagnóstico de IRA sin causa identificada
Metodología	Revisión retrospectiva de las historias clínicas, encuestas a familia, médicos y autoridades sanitarias del distrito. Se realizaron visitas a la comunidad y análisis de orina y heces Se recogieron muestras de agua de las habitaciones y de medicamentos
Indicación	Fiebre asociada o no a diarrea y síntomas respiratorio leves
Nº de casos con contacto con DEG	No disponible
Nº de casos con IRA	36
Nº de muertes	33
Sobreviviente / alta sin indicación médica	2 sobrevivientes: estuvieron ingresados durante 10 y 13 días Un paciente fue dado de alta sin indicación médica
Intervalo de edad	2 meses – 6 años
% sexo masculino	69%
Tiempo hasta el desarrollo de anuria	No disponible. La publicación refiere “pocos días después”
Evolución clínica (signos y síntomas más comunes)	Oliguria y anuria
Tipo de parámetros evaluados y principales	Bioquímicos: incremento de las concentraciones de potasio y aumentos ligeros a moderadas de las enzimas hepáticas; incremento de la creatinina sérica y del nitrógeno ureico en la sangre

	Artículo (autor)
	Singh et al ¹²⁷
resultados	Anatomopatológicos: la biopsia renal mostró necrosis tubular aguda en 2 niños
Tiempo hasta muerte – después de la admisión	7 días
Terapéutica instituida	Diálisis peritoneal en todos los pacientes y terapia complementaria
Dosis de medicamento	No disponible
Dosis de DEG	No disponible

Las investigaciones realizadas para identificar la causa de la epidemia en India y el rastreo de pacientes con contacto con la medicación contaminada se vieron limitados por la ausencia de rotulación en los medicamentos. Además, no existe evidencia de investigaciones adicionales para la identificación de la fuente de contaminación (origen del DEG) y las pruebas iniciales realizadas con las muestras no permitieron la identificación del agente tóxico. Todo ello contribuyó a mostrar las importantes limitaciones del sistema local de control de medicamentos. La administración estatal de control de medicamentos presentó una acusación relacionada con el episodio; sin embargo, se desconoce el resultado de esta acción.

5.1.8 Francia (2003)

La caracterización del episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Francia el 2003, se obtiene a través de 7 artículos aparecidos entre 2003 y 2009. Las publicaciones seleccionadas incluyeron 3 publicaciones del gobierno, 2 noticias en revistas científicas y 2 revisiones (Tabla 25).

Tabla 25 – Artículos identificados en relación con el episodio de intoxicación por DEG que tuvo lugar en Francia (2003)

Primer autor	Año de Publicación	Título	Tipo
Anónimo ¹³⁰	2003	Pilosuryl et atteintes rénales graves	<i>Government Publications</i>
Anónimo ¹³¹	2003	Pilosuryl - nouveau cas d'insuffisance rénale postérieur à la suspension de l'autorisation de mise sur le marché	<i>Government Publications</i>
Anónimo ¹³²	2004	Suspension de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité pharmaceutique Urosiphon	<i>Government Publications</i>
Anónimo ¹³³	2004	Diethylene glycol: Urosiphon withdrawal	<i>News</i>
Anónimo ¹³⁴	2004	Pilosuryl and severe diethylene glycol intoxication	<i>News</i>
Olivier P ¹³⁵	2006	The nature of the scientific evidence leading to drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France	<i>Review</i>
Schier JG ⁷⁷	2009	Medication-associated diethylene glycol mass poisoning: A review and discussion on the origin of contamination	<i>Review</i>

El episodio francés presenta características distintas de los restantes episodios identificados en esta revisión. La identificación de la intoxicación ocurrió como resultado de la notificación espontánea de acontecimientos adversos asociado al uso de un medicamento de venta libre, con autorización de comercialización desde 1962, que desde 1997 incluía en su composición DEG a concentraciones permitidas por la reglamentación. Tras la identificación del primer caso de IRA asociado a Pilosuryl, en mayo de 2002, el titular de la autorización de comercialización, Pierre Fabre, presentó en marzo de 2003 una propuesta de estudio para cambio de la formulación, inclusión de información adicional al paciente y envío de la misma a farmacias, realizada en abril

de 2003. Sin embargo, la aparición de un nuevo caso en junio de 2003 desencadenó la decisión de retirada de la comercialización, comunicada a finales de junio del mismo año. El resumen de los hechos asociados a este episodio se detalla en Figura 16. A pesar de la retirada de todos los lotes de Pilosuryl a finales de junio y de la información vinculada por la agencia reglamentaria, en agosto de 2003 se registró otro caso de IRA. Como consecuencia de ello, se envió una nueva información en septiembre destinada a profesionales de salud y pacientes reforzando la relevancia de evitar el consumo de la medicación.

La intoxicación por DEG asociada a Pilosuryl resultó en la descripción de 3 casos; en dos se debió a una sobredosis de Pilosuryl y el otro al consumo de 2 unidades en 48 h. No se identificaron publicaciones con la descripción clínica de los pacientes involucrados. Además de la retirada del producto afectado, los episodios desencadenarán la monitorización de los productos con DEG por la agencia francesa e incluso la retirada de otro producto del mismo laboratorio en enero de 2004, el Urosiphon.

El episodio de Francia refleja la relevancia de un sistema de farmacovigilancia eficaz en la prevención de intoxicaciones asociadas a productos comercializados.

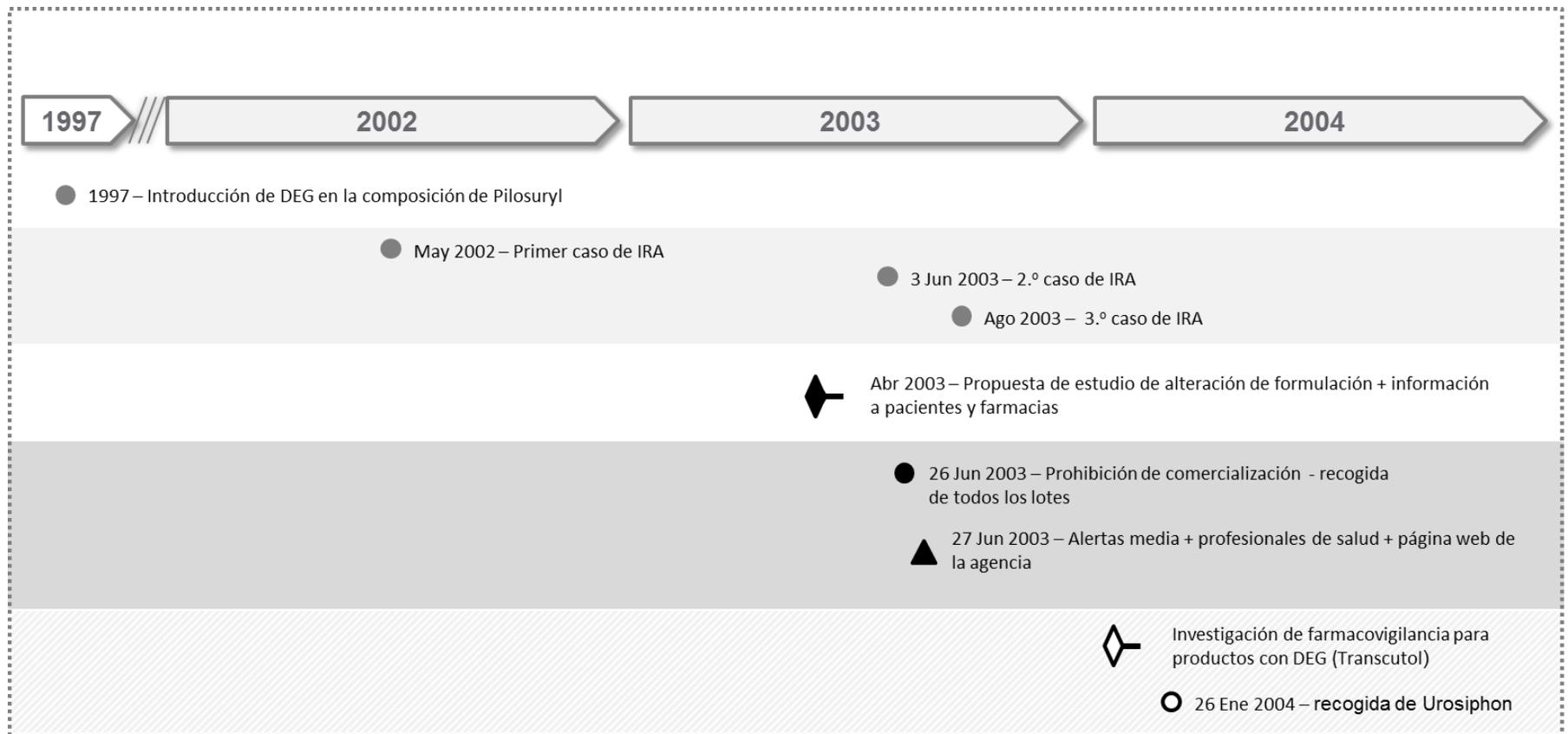


Figura 16- Cronología de los acontecimientos relacionados con el episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Francia (2003)

5.1.9 China (2006)

El episodio de intoxicación por DEG ocurrido en China se describió en 13 publicaciones aparecidas entre 2006 y 2013 (Tabla 26). Las primeras fueron artículos periodísticos en revistas generalistas o técnicas, en los cuales se notificó la aparición de la intoxicación. Se identificaron 4 artículos originales de caracterización clínica y de laboratorio de los afectados.

Tabla 26 – Artículos identificados en relación con el episodio de intoxicación por DEG que tuvo lugar en China (2006)

Primer autor	Año de publicación	Título	Tipo
Anónimo ¹³⁶	2006	Nine killed by fake Chinese drug	<i>Newspaper article</i>
Tremblay JF ¹³⁷	2006	Faulty Drug Kills Five People In China	<i>News</i>
Bogdanich W ¹⁰⁶	2007	FDA tracked poisoned drugs, but trail went cold in China	<i>Newspaper article</i>
Bogdanich W ¹⁰²	2007	From China to Panama, a trail of poisoned medicine	<i>Newspaper article</i>
Xuequan M ¹³⁸	2008	Death toll from contaminated drug rises to 14 in China	<i>Newspaper article</i>
Lin BL ¹³⁹	2008	Venous diethylene glycol poisoning in patients with preexisting severe liver disease in China.	<i>Journal Article - Original</i>
Peng XM ¹⁴⁰	2009	Characteristics of patients with liver disease intravenously exposed to diethylene glycol in China 2006	<i>Journal Article - Original</i>
McGinnis M ¹⁴¹	2009	Matrix of drug quality reports affecting USAID-assisted Countries	<i>Annual Reports</i>
Luo MY ¹⁴²	2009	Clinical features, laboratory findings and imaging appearances of venous diethylene glycol poisoning in patients with liver disease.	<i>Journal Article - Original</i>
Schep LJ ³⁷	2009	Diethylene glycol poisoning.	<i>Review</i>
Alkahtani S ⁸¹	2010	Epidemics of acute renal failure in children (diethylene glycol toxicity)	<i>Review</i>

Primer autor	Año de publicación	Título	Tipo
Lin CS ¹⁴³	2012	Diethylene glycol poisoning and liver function following accidental diethylene glycol injection	<i>Journal Article - Original</i>
Blanco TN ¹⁴⁴	2013	Ilícitos farmacéuticos: una visible realidad oculta	<i>Review</i>

El episodio de China presenta características muy distintas de los restantes. Además de tratarse del empleo de un medicamento por una vía de administración no observada en otros episodios (intravenosa - IV), todos los pacientes involucrados se encontraban hospitalizados en el departamento de enfermedades infecciosas del *Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University*, con diagnóstico de enfermedad hepática.

La aparición de varios casos de IRA en el periodo de una semana a finales de abril de 2006, con características diferentes del síndrome hepatorenal más común en este tipo de pacientes, inició su evaluación por parte de un comité de investigación (médicos, enfermeros, farmacólogos y miembros de los servicios de salud) con el apoyo del Ministerio de la Salud chino y de los centros de inspección de las provincias de *Guangdong* y *Heilongjiang*.

Las investigaciones identificaron como agente tóxico un medicamento de prescripción hospitalaria, la Armillarisina-A con 30% de DEG en su composición en sustitución de otro diluyente (glicerina o trimetilenglicol o propilenglicol). La Armillarisina-A era comúnmente utilizada en el hospital desde 2001, sin descripción de efectos adversos, pero una revisión del mercado farmacéutico realizada por el gobierno local resultó en la adquisición de una nueva marca, que fabricaba una empresa farmacéutica local, *Second Qiqihar Pharmaceutical Co. Ltd*, y que se empezó a utilizar a partir de 19 de abril en el *Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University*. Los hechos relativos a este episodio se resumen en la Figura 17.

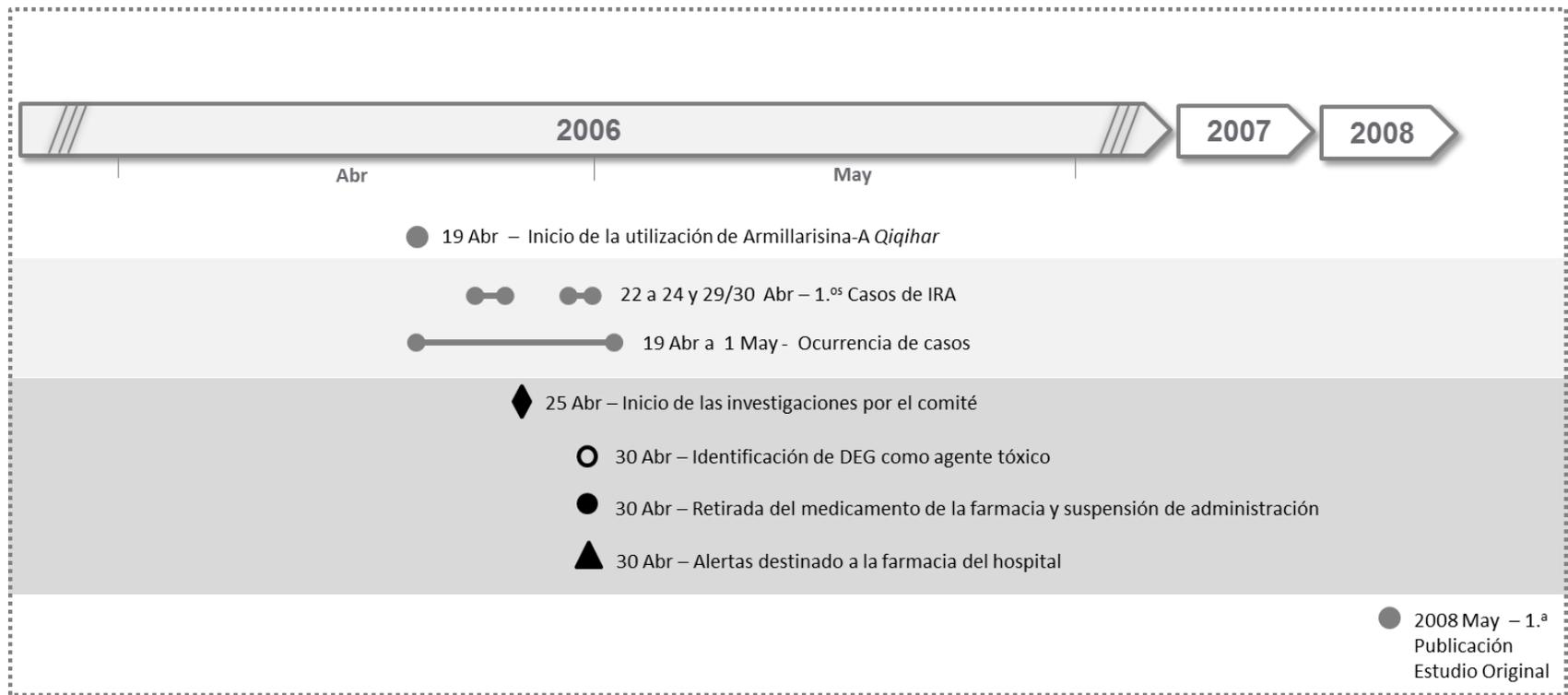


Figura 17- Cronología de los acontecimientos relacionados con el episodio de intoxicación por DEG ocurrido en China (2006)

Al identificar la causa, la administración del medicamento fue suspendida y se recogió todo el producto disponible en la farmacia del hospital. El hecho que la administración del medicamento contaminado ocurriera en pacientes hospitalizados permitió controlar la epidemia rápidamente.

Las investigaciones realizadas posteriormente identificaron 5 productos de la misma farmacéutica contaminados con DEG con más de 1,8 millones de dosis. No se identificaron alertas en la población y el primer artículo periodístico identificado se publicó el 22 de mayo de 2006.

El DEG se fabricó en una planta química sin autorización oficial para la producción de excipientes de utilización farmacéutica. El dueño de la planta, un sastre de profesión, decidió invertir en la producción de químicos y falsificó licencias y certificados de análisis con el objetivo de atraer a empresas farmacéuticas. La producción de DEG fue intencional con el objetivo de reducir los costes de fabricación. La compra del agente tóxico por *Qiqihar* se realizó a través de un representante, y no se analizó el diluyente antes de la utilización en la fabricación de Armillarisina-A.

Las sanciones aplicadas incluyeron la retirada de la comercialización de todos los productos de *Qiqihar* por el *State Food and Drug Association* (SFDA), el cierre de la empresa farmacéutica (con 300 empleados) y la detención del intermediario de la planta de químicos en la venta a *Qiqihar*. No se conoce todavía el resultado del juicio que involucró 5 personas de *Qiqihar*, en respuesta a encuesta por el vice ministro primero de China y las denuncias del hospital por 11 pacientes, que solicitaron una compensación de \$2,74 millones.

Se identificaron 64 pacientes expuestos a Armillarisina-A contaminada con DEG con el resultado en 15 pacientes intoxicados (desarrollo de IRA) y un total de 14 muertes (datos de las últimas publicaciones de estudios originales). En un artículo periodístico de 2007 se recogió la muerte de 18 pacientes; sin embargo, no se refiere la fuente oficial de la información.¹⁰⁶ Todos los pacientes involucrados tenían diagnóstico de enfermedad hepática. De los 64 pacientes que recibieran Armillarisina-A, 21 tenían diagnóstico de hepatitis crónica activa, 16 cirrosis debido a hepatitis B, 14 hepatitis grave, 6 carcinoma hepatocelular primario, 2 cirrosis biliar, 2 habían realizado trasplante ortotópico del hígado, 1 colangiocarcinoma, 1 alteraciones hepáticas por un linfoma y 1 degeneración hepatolenticular.

El análisis de los pacientes involucrados condujo a la publicación de 4 artículos originales, tres de ellos basados en estudios retrospectivos a partir de las historias clínicas y el cuarto como estudio de casos y controles, que se resumen en la Tabla 27.

Se observaron diferencias en el desarrollo clínico en contraste con los otros casos de intoxicación por DEG, posiblemente relacionadas con la vía de administración, pero también con las características clínicas de los pacientes involucrados. La inexistencia de alteraciones adicionales de la función hepática de los pacientes contaminados sugiere que la administración de DEG IV no resulta en su metabolismo hepático. Por otro lado, en estos pacientes el DEG parece empeorar o promover el desarrollo de infecciones.

El hecho que los pacientes estuviesen hospitalizados y que la administración del medicamento se haya realizado en el hospital ha permitido una caracterización más detallada de los pacientes, bien como una comparación entre las evaluaciones clínicas y de laboratorio pre y postadministración de la medicación contaminada, así como un cálculo más exacto de la dosis administrada. El análisis comparativo entre la dosis administrada al grupo que desarrolló IRA en comparación con los pacientes que no la presentaron no detectó diferencias estadísticamente significativas (24 ml - pacientes con IRA vs 36 ml pacientes sin IRA; $p=0,78$).

Tabla 27 - Características metodológicas y principales resultados de los estudios originales del episodio de intoxicación por DEG ocurrido en China (2006)

	Artículo (autor)			
	Lin BL et al¹³⁹	Peng XM et al¹⁴⁰	Luo MY et al¹⁴²	Lin CS et al¹⁴³
Población de estudio	<p>64 pacientes que recibieron Armillarisina-A IV</p> <p>Población contaminada: historia de exposición a DEG (IV O oral) + oliguria o anuria + exclusión de otros factores que pueden causar IRA</p>	<p>Pacientes: anuria (<50 ml/día) u oliguria grave (< 500 ml/día) por ≥24h o creatinina sérica elevada (>1,11 mg/dl) durante el periodo de exposición al DEG o en los 7 días siguientes a la última administración</p> <p>Casos: 15 pacientes con IRA asociada a DEG; Controles: 15 pacientes con síndrome hepatorenal</p>	<p>15 pacientes intoxicados tras la administración de Armillarisina-A IV</p>	<p>64 pacientes que recibieron tratamiento con Armillarisina-A IV</p> <p>Población contaminada: historia de exposición a DEG (IV u oral) + oliguria o anuria + exclusión de otros factores que pueden resultar en IRA</p> <p>(misma población que Lin BL¹³⁹)</p>
Metodología	<p>Revisión de historia clínica y resultados de laboratorio.</p> <p>Recogida de muestras de sangre en las semanas 1-8 postadministración</p> <p>Metodología de casos y controles para evaluación de efectos del DEG en la exacerbación de la enfermedad hepática pre existente</p>	<p>Estudio de casos y controles</p> <p>Revisión de historia clínica</p> <p>Para el análisis de los efectos de la exposición a DEG en la progresión de la enfermedad hepática pre-existente se recogieron datos de laboratorio relativos a una semana pre y postadministración de la Armillarisina-A</p> <p>Se evaluó la frecuencia de IRA en la unidad en el periodo de abril de 2005 a marzo de 2006 en pacientes tratados o no tratados con la marca anterior de</p>	<p>Revisión retrospectiva de historias clínicas</p>	<p>Revisión de historia clínica y resultados de laboratorio.</p> <p>Recogida de muestras de sangre en las semanas 1-8 postadministración</p>

	Artículo (autor)			
	Lin BL et al ¹³⁹	Peng XM et al ¹⁴⁰	Luo MY et al ¹⁴²	Lin CS et al ¹⁴³
		Armillarisina-A		
Indicación	Ictericia	Enfermedades biliares	No disponible	Ictericia
Nº de casos con contacto con DEG	64	64	64	64
Nº de casos con IRA	15	15	15	15
Nº de muertes	12	12	14	12
Sobreviviente / alta sin indicación médica	Volumen de orina a las 3 semanas y normal al final de 1 mes; recuperación del sistema nervioso central al final de 1 mes	3 - 1 recibió trasplante de hígado	El paciente que sobrevivió hasta la realización de este realizó hemodiálisis 1 día después de IRA, recuperó la función renal y registró mejoría de la función hepática. El sistema nervioso mostró mejoras al final de 1 mes y mejorías significativas al final de 4 meses	3 - 1 recibió un trasplante de hígado; 2 se recuperaron totalmente
Edad (rango) en años	33-76 (pacientes con IRA) 5 - 76 (n=74)	5 - 76 (n=74)	33-76 (pacientes con IRA) 5 - 75 (n=74)	33-76 (pacientes con IRA) 5-76 (n=64)
% sexo masculino	100% (pacientes con IRA) 76,6% (n=64)	93,3% (pacientes con IRA) 76,6% (n=64)	93,3% (pacientes con IRA) 76,6% (n=64)	100% (pacientes con IRA) 76,6% (n=64)

	Artículo (autor)			
	Lin BL et al ¹³⁹	Peng XM et al ¹⁴⁰	Luo MY et al ¹⁴²	Lin CS et al ¹⁴³
Tiempo hasta el desarrollo de anuria	5 días (2-12) para IRA con oliguria + 1 día para anuria	Estimado en 4-13 días (más 1 día que oliguria)	3-13 días	2-12 días para IRA con oliguria
Evolución clínica (signos y síntomas más comunes)	Oliguria; síntomas del tracto digestivo (náuseas, vómitos, distensión abdominal); fiebre; alteración del sistema nervioso (con afectación de los nervios craneales); acidosis metabólica a	Oliguria; anuria; fatiga; náuseas; vómitos; alteraciones neurológicas (auditivas; parálisis facial; trastornos visuales; inquietud; disminución del nivel de consciencia; disfunción de los nervios craneales)	Oliguria; anuria; acidosis metabólica; alteraciones neurológicas; sintomatología gastrointestinal o empeoramiento de síntomas gastrointestinales; febrícula; IRA Causas de muerte: 8 - disfunción multiorgánica; 4 - infección pulmonar grave; 1 - hemorragia masiva del tracto respiratorio; 1 - infección + septicemia postransplante	Distensión y dolor abdominal; dolor lumbar; febrícula; náuseas y vómitos; alteraciones neurológicas; acidosis metabólica
Tipo de parámetros evaluados y principales resultados	Bioquímicos: se encontraron diferencias estadísticas entre grupos para los siguientes parámetros: BUN sérico; creatinina sérica, calcemia y fosfatemia Anatomopatológicos: necrosis tubular aguda	Bioquímicos: pacientes con IRA - disminución del CO ₂ sérico; incremento de la creatinina sérica, sin diferencias en los parámetros relativos a función hepática (iniciales vs postintoxicación); hematuria Anatomopatológicos: necrosis tubular aguda Evaluación genética no mostró	Bioquímicos: el análisis de los datos pre y postadministración permitió verificar alteraciones de la función renal con incremento de la BUN, creatinina y fosforo. No se observaron alteraciones de los marcadores para enfermedad hepática Radiológica: consolidación a nivel pulmonar con sombreados irregulares	Bioquímicos: incremento muy rápido de la creatinina en el grupo de pacientes intoxicados. Anatomopatológicos: necrosis tubular aguda (por biopsia renal percutánea)

	Artículo (autor)			
	Lin BL et al ¹³⁹	Peng XM et al ¹⁴⁰	Luo MY et al ¹⁴²	Lin CS et al ¹⁴³
		diferencias entre casos y controles		
Tiempo hasta la muerte – después del ingreso	12,5 días (8-65) después de la primera administración	9 pacientes murieron en las 2 semanas postadministración	12,5 días (8-65 días) (n=13) 1 paciente murió 607 días después del trasplante hepático y renal	7 días (admisión =administración de Armillarisisina-A)
Terapéutica instituida	No disponible	11 pacientes realizaron hemodiálisis	Hemodiálisis; trasplante de hígado y riñón en un paciente	No disponible
Dosis de medicamento	No disponible	No disponible	No disponible	10 – 20 ml/día – 1 a 11 días
Dosis de DEG	Media - 24 ml (casos); 36 ml (controles) p=0,78	3ml-72 ml (media= 20,2 ± 14,7 ml)	9,0-72,0 ml (dosis acumulativa)	No disponible

El episodio de China muestra la presencia de múltiples insuficiencias en el control de la producción de medicamentos pero también en el control de la producción de productos químicos para uso farmacéutico. Este aspecto es especialmente relevante si se considera la elevada exportación de estos productos de China.

Desde el punto de vista de la investigación del episodio, y a pesar de la mayor disponibilidad de información para descripción del episodio y la caracterización clínica de los pacientes, las publicaciones presentan contradicciones o datos no coincidentes que pueden reflejar errores de recogida pero también la menor robustez de la utilización de datos retrospectivos.

A consecuencia del episodio, los funcionarios ministeriales anunciaron una revisión de la reglamentación de alimentos, fármacos y productos químicos.

5.1.10 Panamá (2006)

Se identificaron 27 artículos que describían el episodio de intoxicación por DEG que tuvo lugar de Panamá el 2006 a 2014 (Tabla 28). El año con mayor número de publicaciones (n=8) fue 2007 correspondiendo al año siguiente al episodio. Las publicaciones incluyeron 6 artículos originales (1 de resultados de análisis de muestras de jarabe DEG; 1 de análisis de muestras de pacientes; 1 de análisis de contenido de publicaciones de prensa generalistas y 3 de caracterización epidemiológica y clínica de los pacientes), 5 revisiones (todas publicadas después del 2009), 4 comentarios y 5 artículos periodísticos en revistas especializadas. Las publicaciones menos comunes fueron de tipo artículo periodístico (n=2), monografías (n=2), informes técnicos (n=1) e informes anuales (n=1).

Tabla 28 – Artículos identificados en relación con el episodio de intoxicación por DEG que tuvo lugar en Panamá (2006)

Primer autor	Año de publicación	Título	Tipo
No author listed ¹⁴⁵	2006	Cough syrup kills 22 in Panama	<i>News</i>
WHO ¹⁴⁶	2006	Panama mystery illness traced to diethylene glycol	<i>News</i>
Cañas M ¹⁴⁷	2007	Intoxicación con medicamentos en Panamá: Otra vez el dietilenglicol y crisis sanitaria	<i>Monograph</i>
Zepeda MG ¹⁰³	2007	De Bangladesh a Panamá: brotes de insuficiencia renal aguda por consumo de dietilenglicol	<i>Comment</i>
Bogdanich W ¹⁰⁶	2007	FDA tracked poisoned drugs, but trail went cold in China	<i>Newspaper article</i>
Bogdanich W ¹⁰²	2007	From China to Panama, a trail of poisoned medicine	<i>Newspaper article</i>
Schier JG ¹⁴⁸	2007	Medical toxicology and public health-update on research and activities at the Centers for Disease Control and Prevention and the Agency for Toxic Substances and Disease Registry	<i>Technical Report</i>
Barr DB ⁸⁵	2007	Identification and quantification of diethylene glycol in pharmaceuticals implicated in poisoning epidemics: an historical laboratory	<i>Journal Article - Original</i>

Primer autor	Año de publicación	Título	Tipo
		perspective	
Wade J ¹⁴⁹	2007	The bittersweet poison in the prescription drug supply chain	<i>News</i>
Anónimo ¹⁵⁰	2007	Saldo final del dietilenglicol	<i>News</i>
Haller C ¹⁵¹	2008	Made in China	<i>News</i>
Rentz ED ¹⁵²	2008	Outbreak of acute renal failure in Panama in 2006: a case-control study	<i>Journal Article - Original</i>
Megarbane B ¹⁵³	2008	Masse poisoning: A never-ending story...	<i>Comment</i>
Schier JG ⁷⁷	2009	Medication-associated diethylene glycol mass poisoning: a review and discussion on the origin of contamination	<i>Review</i>
Schep LJ ³⁷	2009	Diethylene glycol poisoning	<i>Review</i>
McGinnis M ¹⁴¹	2009	Matrix of drug quality reports affecting USAID-assisted countries	<i>Annual Reports</i>
Brown CA ¹²²	2010	Food and pharmaceuticals. Lessons learned from global contaminations with melamine/cyanuric acid and diethylene glycol	<i>Review</i>
Alkahtani S ⁸¹	2010	Epidemics of acute renal failure in children (diethylene glycol toxicity)	<i>Review</i>
Piola JC ¹⁰⁷	2011	Dietilenglicol y metanol: unidos por el mecanismo de toxicidad y por los brotes masivos	<i>Monograph</i>
Preston C ¹⁵⁴	2012	Strengthening medical product regulation in low- and middle-income countries	<i>Comment</i>
Buckley GJ ¹⁵⁵	2013	The Effects of Falsified and Substandard Drugs	<i>Textbooks</i>
Schier JG ¹⁵⁶	2013	Characterizing concentrations of diethylene glycol and suspected metabolites in human serum, urine, and cerebrospinal fluid samples from the Panama DEG mass poisoning	<i>Journal Article - Original</i>
Blanco TN ¹⁴⁴	2013	Ilícitos farmacéuticos: una visible realidad oculta	<i>Review</i>

Primer autor	Año de publicación	Título	Tipo
Turner MM ¹⁵⁷	2013	A double dose of fear: A theory-based content analysis of news articles surrounding the 2006 cough syrup contamination crisis in Panama	<i>Journal Article - Original</i>
Conklin L ¹⁵⁸	2014	Long-term renal and neurologic outcomes among survivors of diethylene glycol poisoning.	<i>Journal Article - Original</i>
Brent J ¹⁵⁹	2014	Lessons learned from yet another episode of diethylene glycol poisoning: it happened before and it happened again.	<i>Comment</i>
Sosa NR ¹⁶⁰	2014	Clinical, laboratory, diagnostic, and histopathologic features of diethylene glycol poisoning--Panama, 2006.	<i>Journal Article - Original</i>

El incremento del número de casos de IRA asociada a disfunción neurológica grave en el Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid de la Caja de Seguro Social (CSS) de Panamá alertó los médicos y epidemiólogos del hospital que describieran el incidente al Ministerio de la Salud de Panamá. La sospecha inicial de enfermedad infecciosa llevó al gobierno a solicitar apoyo a la OPS y al CDC. Las acciones de investigación iniciales incluyeron una red de supervisión nacional, la realización de una encuesta epidemiológica, la caracterización del cuadro clínico de los pacientes, la recogida y el envío de muestras de medicamentos administrados a los pacientes para su análisis por el CDC y la difusión de información en locales públicos. Los análisis para detección de enfermedades virales se realizaron en colaboración con el *Instituto Conmemorativo Gorgas de Panamá*.

Los resultados negativos de varias pruebas virales y bacterianas descartaron la posibilidad de una epidemia de naturaleza infecciosa, incrementado la sospecha de un origen tóxico. La existencia de un nuevo fármaco antihipertensivo (Lisinopril, *Laboratorio Norman*) en el formulario de la CSS y las características de la mayoría de los pacientes afectados (mayores de 60 años, con historia de hipertensión, diabetes y enfermedad renal) llevó el Ministerio de la Salud de Panamá (MINSa) a retirar el lisinopril de comercialización en el día 7 de octubre, a pesar de no estar confirmada la asociación.

Entretanto, en el día 4 de octubre el CDC inició un estudio de casos y controles que permitió identificar los fármacos prescritos a los pacientes involucrados y el envío de muestras para análisis

por el laboratorio del CDC. El análisis realizado resultó en la identificación de DEG en concentración de 8% en un jarabe, antitusígeno, producido por el laboratorio del CSS. Desde el inicio de las investigaciones a la identificación del agente tóxico transcurrieron 7 días. La contribución de un equipo con experiencia en este tipo de intoxicación (equipo del CDC) en las investigaciones facilitó la identificación del agente tóxico.

El jarabe expectorante con antihistamínico sin azúcar había sido fabricado por el laboratorio del CSS desde julio de 2006, utilizando como solvente glicerina rotulada como “99,5% glicerina pura”, pero realmente con 1% de glicerol, 25% de DEG y 75% de material desconocido en su composición. El análisis de muestras de otros medicamentos identificó DEG en tres productos fabricados por el CSS (jarabe de difenhidramina; gel hidratante - pasta del agua; loción de calamina).

Tras la identificación del origen de la epidemia, se retiraron de la comercialización cerca de 60.000 unidades de jarabe contaminado y se implementaron alertas a la población que incluyeron una campaña nacional para evitar la administración del medicamento, así como recomendaciones del MINSA para contactar a un médico, evitar el consumo de productos del CSS y evitar la automedicación. Como respuesta a las críticas de la comunicación científica, el ministerio inició una campaña para la realización de examen de creatinina en sangre, en la cual se estudiaron más de 64.000 personas, lo que resultó en la identificación de 200 individuos con creatinina incrementada.

La evolución cronológica de los hechos del episodio de Panamá se representa en la Figura 18.

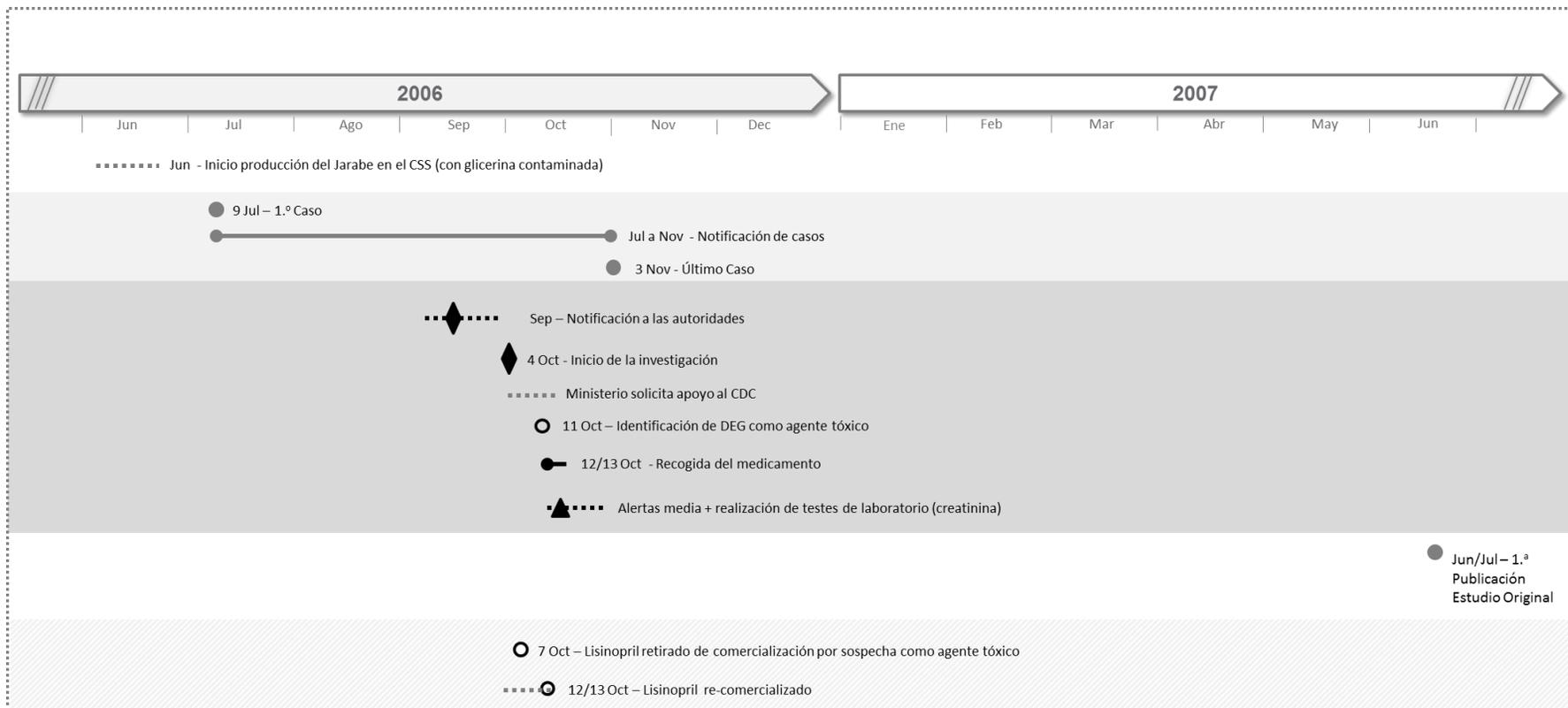


Figura 18 - Cronología de los acontecimientos relacionados con el episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Panamá (2006)

Las investigaciones realizadas concluyeron que la glicerina contaminada fue adquirida por el laboratorio del CSS a un intermediario de Panamá, *Medicom Business Group*, tras ganar la licitación para proveer glicerina a CSS el 2 de julio de 2003. La intervención de la justicia panameña incluyó la acusación a directores de la empresa *Medicom*, la detención de funcionarios del CSS y la realización de diversas investigaciones que concluyeron la identificación del origen de la glicerina contaminada. *Medicom Business Group* había comprado la glicerina (9.000 litros) a una empresa de productos químicos de España, *Rasfer Internacional*, 3 años antes del episodio de intoxicación. La materia prima comercializada por *Rasfer* procedía de un intermediario comercial del gobierno chino, la *China National Service Corporation Fortune Way (CNSC Fortune Way)* que comercializaba la glicerina fabricada por la empresa de productos químicos *Taixing Glycerine Factory* con planta de producción en el “país químico” de *Yangtze Delta*.

Hasta la compra de la glicerina contaminada por el laboratorio del CSS se identificaron tres procedimientos de fraude en los tres países involucrados. El intermediario chino *CNSC* cambió la identificación del fabricante en el certificado traducido de *Taixing Glycerine Factory* para *CNSC*, la *Rasfer Internacional* falsificó el certificado de análisis incluyendo su designación comercial como fabricante y su logotipo y ocultó el origen chino de la glicerina contaminada. En Panamá, la empresa *Medicom Business Group* cambió la fecha de caducidad de la glicerina del 2004 al 2007 (Figura 19). En el proceso de comercialización de la glicerina que implicó 5 entidades, de 3 países, no se identificaron registros de exámenes de control de calidad.

Además de las falsificaciones verificadas en el proceso de comercialización, también los procesos de fabricación registraron incumplimientos o debilidades reglamentarias. *Taixing Glycerine Factory* no estaba certificada para la fabricación de productos para utilización farmacéutica, la licencia del CSS para fabricación de medicamentos, del 12 abril 2006, fue concedida a pesar del resultado de una auditoría de calidad realizada en 2000 en la cual no cumplía los requisitos mínimos para certificación por buenas prácticas de fabricación y los medicamentos producidos por el CSS carecían de registro sanitario de acuerdo con la legislación.

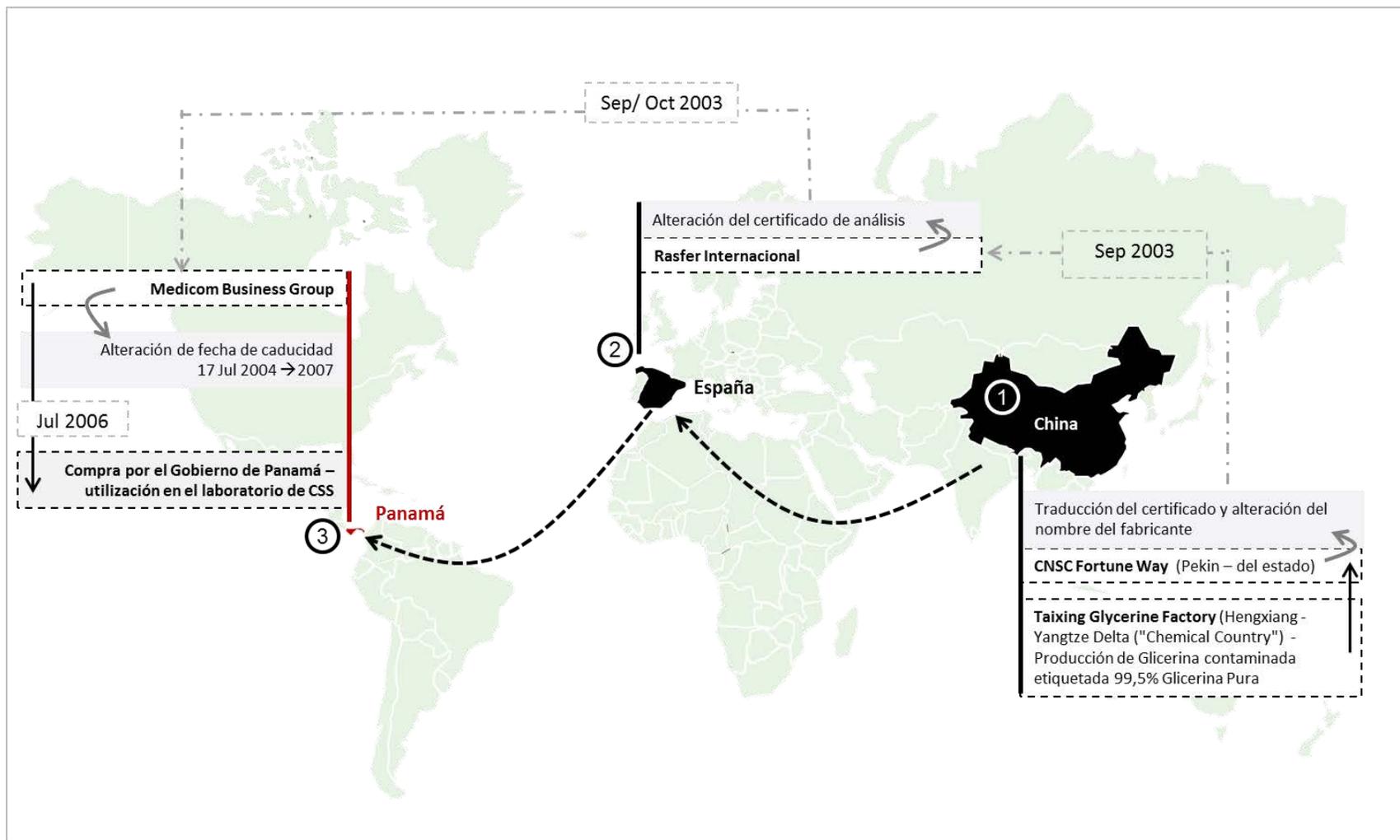


Figura 19 – Circuito del producto contaminado (materia prima – glicerina) utilizado en el episodio de Panamá (2006)

Se estimó que cerca de 30.000 personas entraron en contacto con la medicación contaminada. Los datos de número de pacientes con IRA y los muertos por intoxicación no son coincidentes en todas las publicaciones, pero las cifras de mayores dimensiones, publicadas en una monografía en 2007, estiman más de 700 pacientes con IRA con 471 fallecimientos. Datos de los estudios clínicos publicados refieren la intoxicación con desarrollo de IRA de 119 pacientes y muerte de 78. Debe destacarse que los casos presentados en los estudios originales se refieren a los identificados en el estudio de casos y controles realizado en un hospital.

Las 3 publicaciones de estudios originales de caracterización epidemiológica y clínica de los pacientes se resumen en la Tabla 29.

La publicación de Rentz et al¹⁵² presenta los resultados del estudio de casos y controles implementado para la identificación del agente tóxico con la contribución del CDC. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles para las enfermedades pre existentes hipertensión y enfermedad renal y para la utilización de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). La prescripción del jarabe contaminado fue para algunos pacientes asociada al tratamiento de un efecto adverso común de los IECA, tos seca persistente. Se observaron igualmente diferencias estadísticamente significativas entre grupos para la pregunta sobre la ingestión de jarabe para la tos en la pregunta abierta (OR = 13,1; IC 95%) y directa (OR=37,3; IC 95%).

El seguimiento de los sobrevivientes del episodio de Panamá permitió la publicación de datos de resultados de la función renal y neurológica. El estudio publicado por Conklin et al,¹⁵⁸ presenta resultados de seguimiento hasta 18 meses, con inicio en enero de 2007. Se evaluaron 32 pacientes, siendo el tiempo mediano entre la enfermedad aguda y la inclusión en el estudio de 108 días (65-154) y el tiempo medio de hospitalización de 23 días (2-111). La función renal, evaluada por monitorización de la creatinina sérica, permitió verificar una mejoría de la función renal en pocos meses, lo que permitió que los pacientes no precisaran mantener diálisis tras el episodio agudo y la ausencia de toxicidad renal en los pacientes que normalizaron los valores de creatinina hasta los 3 meses. Las mejorías más acentuadas de función neurológica se observaron en los primeros 6 a 8 meses tras la enfermedad aguda.

Tabla 29 - Características metodológicas y principales resultados de los estudios originales del episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Panamá (2006)

	Artículo (autor)		
	Rentz ED et al¹⁵²	Conklin L et al¹⁵⁸	Sosa NR et al¹⁶⁰
Población de estudio	Pacientes admitidos en el Hospital del CSS: <u>Casos</u> - enfermos admitidos a partir del día 15 de agosto con IRA idiopática, caracterizada por oliguria o anuria y creatinina sérica ≥ 2 mg/dl o con deterioro de enfermedad renal pre existente <u>Controles</u> - enfermos admitidos en el hospital por insuficiencia renal por otra causa	Pacientes del CSS con historia de ingestión de medicación contaminada con DEG, hospitalización debido a intoxicación por DEG y niveles de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl sin causa identificada Fuera identificados 34 pacientes y considerados para el análisis 32 (2 pacientes fueron excluidos por inexistencia de datos de creatinina documentados)	Pacientes admitidos en el Hospital del CSS del 1 de junio a 22 de octubre con historia de IRA de etiología desconocida / inexplicable y niveles de creatinina sérica ≥ 2 mg/dl o exacerbación de insuficiencia renal crónica (incremento de los niveles de creatinina >2 veces) e historia de exposición a jarabe para la tos Se identificaron 46 pacientes
Metodología	Metodología de casos y controles en la proporción de 1:5 (casos:controles)	Estudio prospectivo. Evaluación a los 0, 6 12 y 18 meses (enero de 2007 a julio de 2008)	Revisión retrospectiva de historia clínica, resultados de laboratorio y evaluación histopatológica. Se realizaron encuestas a los familiares para evaluación del consumo del jarabe
Indicación	Tos	Tos	Tos
Nº de casos con contacto con DEG	No disponible	miles	10.000 (estimado en función de la medicación distribuida)
Nº de casos con IRA	119	>100	46
Nº de muertes	78	No disponible	27

	Artículo (autor)		
	Rentz ED et al¹⁵²	Conklin L et al¹⁵⁸	Sosa NR et al¹⁶⁰
Sobreviviente / alta sin indicación médica	No disponible	Todos los datos del artículo se refieren a sobrevivientes (n=32)	Todos los sobrevivientes (19) presentaban secuelas persistentes en el alta. El tiempo medio de hospitalización fue de 39 días (4-77). 4 mantuvieron hemodiálisis, 2 con historia de enfermedad renal
Edad (rango) en años	Casos - 80,9% ≥ 55 años (n=42) Controles – 82,1% ≥ 55 años (n=140)	15-88 años	25-91 años
% sexo masculino	Casos - 64% (n=42) Controles – 42% (n=140)	41,6%	48%
Tiempo hasta el desarrollo de anuria	No disponible	No disponible	No disponible
Evolución clínica (signos y síntomas más comunes)	Síntomas abdominales (náusea, vómitos y diarrea); oliguria o anuria, anorexia y fatiga Varios pacientes presentaron un cuadro neurológico (parálisis de los nervios craneales, parálisis flácida aguda, encefalopatía)	18 pacientes fueron admitidos en la unidad de cuidados intensivos 8 pacientes con enfermedad renal se mantenían en diálisis en el momento de alta	Oliguria o anuria, síntomas respiratorios, náuseas y vómitos. Fiebre, diarrea, debilidad generalizada y dolor abdominal En la admisión, el 30% presentaban síntomas o señales neurológicas. En la evaluación, 87% de los pacientes presentaron semiología neurológica en algún momento
Tipo de parámetros evaluados y principales resultados	Creatinina sérica media = 11,1 mg/dl (de los 42 casos estudiados)	Alteraciones de creatinina sérica - 22 pacientes con concentraciones > 4,5 mg/dl durante el episodio agudo; valor medio en los pacientes sin enfermedad renal previa de 6,7 mg/dl	La creatinina sérica estaba incrementada en todos los pacientes con valores anormales, hiato aniónico no normal en 23/35 pacientes. Evidencia de acidosis metabólica en la admisión en 21/36 pacientes

	Artículo (autor)		
	Rentz ED et al¹⁵²	Conklin L et al¹⁵⁸	Sosa NR et al¹⁶⁰
			<p>El análisis de LCR de 19 pacientes mostró valores anormales de proteínas en 17</p> <p>Se observó necrosis tubular epitelial y dilatación luminal (necrosis tubular aguda) en 8 autopsias realizadas</p>
Tiempo hasta la muerte – después de la admisión	No disponible	No aplicable	18,6 días (2-50)
Terapéutica instituida	No disponible	No disponible	42 de los 45 realizaron hemodiálisis y 73% fueron admitidos en los cuidados intensivos
Dosis de medicamento	No disponible	No disponible	45 ml – 840 ml (media de 247 ml)
Dosis de DEG	No disponible	No disponible	0,36 g/kg

La dosis de medicamento contaminado y DEG consumidos se evaluaron en un único estudio; sin embargo, el método de cálculo resulta de la descripción de consumo por los familiares y se midió en cuchara o cucharitas pudiendo presentar un error significativo. La dosis de DEG se determinó calculando el número de cucharitas (5 ml) o cucharas (15 ml) por día multiplicando por el número de días de exposición (media de 8 días). El volumen medio de DEG se multiplicó por la concentración (8% por volumen) y por la densidad de DEG (1,118 g/ml) dividido por el peso medio de un adulto (69 kg). La tasa de mortalidad más baja presentada en este estudio (58%) puede relacionarse con el acceso a hemodiálisis en el grupo de pacientes afectados.

El episodio de Panamá tuvo un impacto político negativo a nivel nacional e internacional marcado por manifestaciones y alertas de las comunidades médicas y farmacéuticas para el control de calidad en la producción de medicamentos en el CSS y el control de los distribuidores de productos farmacéuticos al establecerse que no todos los distribuidores estaban en el Registro Nacional de Oferentes del MINSa. El hecho que la legislación permitiera la fabricación de medicamentos en el laboratorio del CSS sin necesidad de registro sanitario, la obtención de certificado de fabricación tras una auditoria con resultados negativos y la sospecha de corrupción en el sistema de compras del CSS desencadenó muchas denuncias y debates. Tanto el proceso judicial como las diligencias por parte de las autoridades sobre los responsables de las entidades públicas involucradas se mostraron poco objetivos y poco consecuentes, resultando, por ejemplo, en la acusación del ministro de la salud pero no a su separación del cargo.

A nivel internacional la justicia de Panamá solicitó a la española la investigación de *Rasfer Internacional* y envió una solicitud de asistencia judicial internacional a la República Popular de China. La agencia de medicamentos de China ha manifestado su ausencia de responsabilidad por tratarse de un fabricante no autorizado y envió el caso a la *Administración General de Supervisión de Calidad, Inspección y Garantías* que consideró no tener responsabilidad sobre exportaciones. Las declaraciones del responsable de *Taixing Glycerine Factory* de que no había sido interrogado por las autoridades chinas sobre el episodio de Panamá, deja sospechas de la ausencia de investigación sobre ese episodio en este país.

Además del impacto político, y posiblemente más significativo, el impacto social ha afectado no solo los pacientes involucrados en el episodio pero también la globalidad de la población. Los

pacientes implicados tuvieron que someterse a complejos trámites de confirmación de su intoxicación para poder solicitar y obtener, tras largos trámites, sus correspondientes compensaciones. El cierre del laboratorio del CSS significó costes adicionales para compra de medicación dificultando el acceso de la población a tratamientos.

El impacto del episodio se refleja en las publicaciones difundidas por el MINSAL pero también por la prensa generalista. Un análisis de contenido de las noticias publicadas durante el episodio (mes de octubre de 2006) ha identificado 44 artículos de MINSAL (todos tipo *Press Release*) y 434 artículos de la prensa escrita generalista en 8 periódicos de Panamá. El análisis de las publicaciones concluyó que las comunicaciones del MINSAL incluían elementos de eficacia y de amenaza. A su vez, las comunicaciones de la prensa escrita incluían en su mayoría mensajes de gravedad y susceptibilidad del público y solamente el 30% comunicaron repuesta-eficacia (que fomenta convicciones fuertes en la eficacia de la respuesta recomendada) y casi ninguna comunicó auto-eficacia (que fomenta la habilidad del individuo para realizar la respuesta recomendada).¹⁵⁷

Tras el episodio, se anunciaron varias medidas por el presidente de Panamá que incluyeron la reforma del sector de la salud, la implementación de auditorías, la creación de una Defensoría de la Salud Pública, la unificación de los servicios de salud y la firma de un decreto que obliga el examen de DEG e etilenglicol para todos los lotes de glicerina, sorbitol y propilenglicol con emisión de un certificado de análisis con resultados de cromatografía de gases. A nivel internacional, el episodio de Panamá tuvo consecuencias en EEUU y China.

Al igual que otros casos anteriores, el episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Panamá refleja la fragilidad del sistema de control de calidad y registro de medicamentos de este país, la debilidad del sistema chino en el control de fabricación de productos para utilización farmacéutica, además de la ineficacia del control de transacciones internacionales, en particular de materias primas para utilización farmacéutica.

5.1.11 Nigeria (2008/09)

Para la caracterización del episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Nigeria entre 2008 y 2009 se identificaron un total de 15 artículos publicados del 2009 a 2014. Las publicaciones incluyeron 5 revisiones, 3 artículos periodísticos y una publicación de cada uno de los tipos siguientes: noticia en revistas científica, comentario, informe anual, informe técnico, carta al editor, artículo original y libro de texto. Las primeras publicaciones, hasta mayo de 2009, incluyeron solamente artículos periodísticos de carácter generalista y técnico. Los primeros datos de carácter oficial se publicaron en diciembre de 2009 en el formato de informe técnico. El primer artículo original se publicó casi dos años después del inicio del episodio. En la Tabla 30 se resumen las publicaciones seleccionadas.

Tabla 30 – Artículos identificados en relación al episodio de intoxicación por DEG que tuvo lugar en Nigeria (2008/9)

Primer autor	Año de publicación	Título	Tipo
Anónimo ¹⁶¹	2009	Nigeria baby poison deaths rise	<i>Newspaper article</i>
Polgreen L ¹⁶²	2009	84 Children Are Killed by Medicine in Nigeria	<i>Newspaper article</i>
Riska O ¹⁶³	2009	[Children are killed by poisoned drugs in Nigeria]	<i>News</i>
Anónimo ¹⁶⁴	2009	Arrests in Nigeria Baby Poisoning	<i>Newspaper article</i>
Bonati M ¹⁶⁵	2009	Once again, children are the main victims of fake drugs	<i>Comment</i>
Schep LJ ³⁷	2009	Diethylene glycol poisoning	<i>Review</i>
McGinnis M ¹⁴¹	2009	Matrix of drug quality reports affecting USAID-assisted countries	<i>Annual Reports</i>
CDC ¹⁶⁶	2009	Fatal poisoning among young children from diethylene glycol-contaminated acetaminophen - Nigeria, 2008-2009	<i>Technical Report</i>
Brown CA ¹²²	2010	Food and pharmaceuticals. Lessons learned from global contaminations with melamine/cyanuric acid and diethylene glycol	<i>Review</i>

Primer autor	Año de publicación	Título	Tipo
Oshikoya KA ⁹⁸	2010	Medicine turned poison for children in Nigeria	<i>Letter</i>
Alkahtani S ⁸¹	2010	Epidemics of acute renal failure in children (diethylene glycol toxicity)	<i>Review</i>
Akuse RM ¹⁶⁷	2012	Diagnosing renal failure due to diethylene glycol in children in a resource-constrained setting	<i>Journal Article - Original</i>
Conway J ⁷⁶	2013	Review of the quality of pediatric medications in developing countries	<i>Review</i>
Buckley GJ ¹⁵⁵	2013	The effects of falsified and substandard drugs	<i>Textbooks</i>
Osunde C ¹⁶⁸	2014	Managing the risks of business ethics in a Nigerian environment	<i>Review</i>

Las investigaciones se iniciaron a consecuencia de un incremento en el número de casos de IRA descritos por profesionales de varias unidades de salud del FMOH el 18 de noviembre de 2008. En un periodo de dos semanas se comunicaron 13 casos de IRA en niños (edad \leq 3 años), lo que representaba una incidencia muy superior al número de descripciones en el pasado (1-2 casos por mes). Las investigaciones epidemiológicas solicitadas por la *Nigerian National Agency for Food and Drug Administration and Control* (NAFDAC) e implementadas por el *Nigeria Field Epidemiology and Laboratory Training Program* (N-FELTP), demostraron la exposición de varios pacientes a un jarabe de paracetamol para el dolor de la dental. El jarabe contaminado, denominado *My Pikin*, había sido fabricado y comercializado por una empresa farmacéutica de Lagos, *Barewa Pharmaceuticals*.

Tras identificar el agente tóxico, la NAFDAC inició la recogida en farmacias y consumidores, lo que permitió recoger el 51% de la medicación fabricada (estimada en 15.000 envases). También se realizaron alertas a la población y se procedió al cierre de la empresa responsable. La NAFDAC solicitó el apoyo del CDC y de la FDA para realizar la investigación epidemiológica, con el objetivo de identificar y monitorizar los casos. En la Figura 20 se presenta la cronología de los acontecimientos relacionados con este episodio.

Las investigaciones del CDC, iniciadas en enero de 2009, permitieron identificar 115 casos de IRA en niños con edad ≤ 18 años, de octubre de 2008 a enero de 2009, lo que condujo a la evaluación de 71 casos (no fue posible contactar con 44 familias) de los cuales 57 presentaban IRA de etiología desconocida. Las investigaciones incluyeron la revisión de historias clínicas, las encuestas a los familiares y la inspección de la compañía farmacéutica. El hecho de que se detectaran nuevos casos (16/57) tras la alerta y la recogida de la medicación, condujo al grupo investigador a implementar nuevas alertas en febrero 2009 en los medios de comunicación generalistas.

En la inspección de la empresa se detectaron varios errores en la unidad de fabricación relacionados con el incumplimiento de buenas prácticas de fabricación como, por ejemplo, la compra de propilenglicol a un intermediario de productos químicos de Lagos que no estaba autorizado. Además, se detectó la ausencia de certificados de análisis y de análisis de DEG en el producto final. El análisis de envases de *My Pikin* de los pacientes intoxicados y recogidos por la compañía farmacéutica permitió identificar DEG en 10 muestras. El análisis de un jarabe de paracetamol producido por otra empresa detectó DEG en concentraciones de 0,5%.

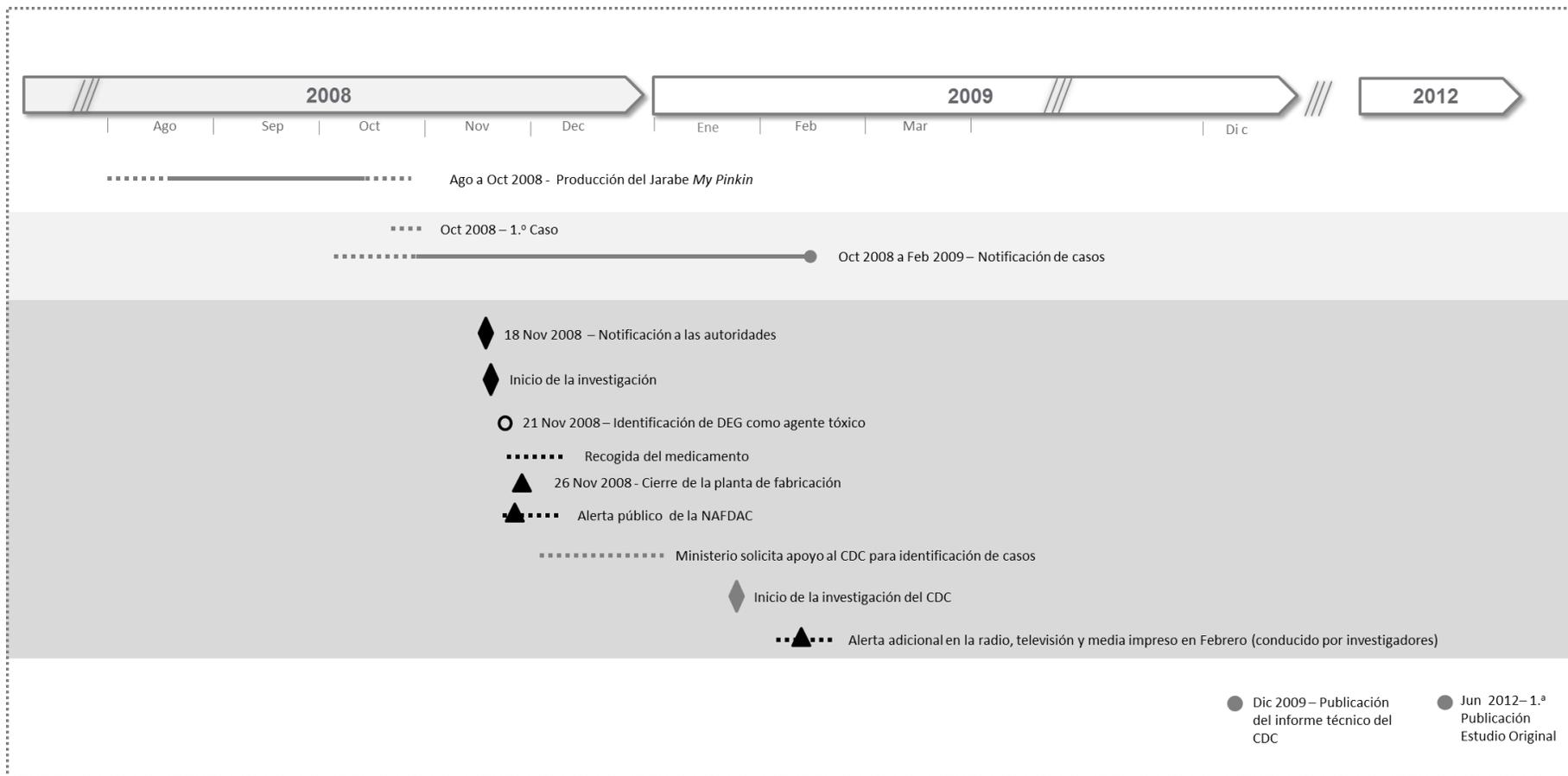


Figura 20 – Cronología de los acontecimientos relacionados con el episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Nigeria (2008-09).

La caracterización clínica y epidemiológica se describió en dos publicaciones, un informe técnico del CDC y un artículo original publicado por Akuse et al, todos ellos resumidos en la Tabla 31.^{166,167}

Tabla 31 – Características metodológicas y principales resultados de los estudios originales del episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Nigeria (2008-09)

	Artículo (autor)	
	CDC ¹⁶⁶	Akuse et al ¹⁶⁷
Población de estudio	Identificación de los casos de IRA ≤ 18 años Se investigaron los <u>casos de IRA con etiología desconocida</u> , oliguria o anuria por un periodo > 24h ocurrido después del 1 de agosto 2008, en las provincias de Kadura, Lagos y Osun	Casos de IRA observados en el periodo de octubre de 2008 a marzo de 2009 en 9 hospitales de 4 distritos de salud (4/6) Se identificaron 119 pacientes con IRA, 60 con historia de ingestión de <i>My Pikin</i>
Metodología	Encuesta a los padres / cuidadores y médicos Análisis retrospectivo de historias clínicas	Análisis retrospectivo de historia clínicas para caracterización demográfica, evaluación clínica y patológica, medicación, gestión clínica, evolución clínica y resultado Se realizaron comparaciones entre 2 grupos de pacientes: ingestión de <i>My Pikin</i> vs sin ingestión de <i>My Pikin</i>
Indicación	Alivio de dolor asociada a la dentición	Alivio de dolor asociada a la dentición
Nº de casos con contacto con DEG	No disponible	No disponible
Nº de casos con IRA	57	119 60 – Con Ingestión de <i>My Pikin</i> 59 – Sin ingestión de <i>My Pikin</i>
Nº de muertes	54	57 /60
Sobreviviente / alta sin indicación médica	No disponible	1/60 con alta sin indicación médica
Edad (rango)	1 semana – 27 meses	0,3 – 24 meses
% sexo masculino	65%	58,3%

	Artículo (autor)	
	CDC ¹⁶⁶	Akuse et al ¹⁶⁷
Tiempo hasta el desarrollo de anuria	No disponible	No disponible
Evolución clínica (signos y síntomas más comunes)	No disponible	Fiebre; vómitos; diarrea; disfunción respiratoria; convulsiones; tos, edema, hipertensión, hepatomegalia, esplenomegalia Desarrollo progresivo de disfunción multiorgánica
Tipo de parámetros evaluados y principales resultados	No disponible	Parámetros bioquímicos con alteraciones de la urea y creatinina plasmáticas, acidosis grave y hiato aniónico. Alteraciones en las ecografías en 8 de los 10 pacientes evaluados Necrosis tubular renal en 5 de los 7 pacientes con datos disponibles
Tiempo hasta la muerte – después de la admisión	6,8 días (1-19 días)	Minutos - 13 días
Terapéutica instituida	24 pacientes diálisis y 2 fomepizole	Todos los pacientes del grupo My Pikin recibieron cuidados de soporte, 32 diálisis peritoneal, 1 fomepizole y 2 etanol IV
Dosis de medicamento	No disponible	5 ml a 600 ml
Dosis de DEG	No disponible	No disponible

En la mayoría de los casos los pacientes recibieron *My Pikin* por decisión de los padres (auto-medicación), en 41,7% para la fiebre, diarrea o vómitos que fue relacionada con dentición y en 25% para prevención de quejas relacionadas con dentición o sea, en niños sanos. La identificación de la intoxicación por DEG fue confundida al principio con enfermedades de cuadro clínico semejante, lo que supuso diagnósticos iniciales de sepsis, gastroenteritis, malaria grave y glomerulonefritis aguda en un caso.

El análisis comparativo entre grupos de pacientes (pacientes con IRA con y sin ingestión de *My Pikin* confirmada) verificó diferencias estadísticas entre la aparición de anuria, hipertensión, acidosis grave y mortalidad, con frecuencias más elevadas en los pacientes que ingirieron *My Pikin*.

En los dos artículos se utilizaron datos de historias clínicas y encuestas para la identificación y caracterización de los pacientes y su evolución clínica. La selección de casos de IRA asociada a intoxicación por DEG dependió de la viabilidad del contacto con familiares y médico pero también de los datos disponibles en la historia clínica como, por ejemplo, las analíticas de laboratorio que no se realizaron de forma sistemática debido a la disponibilidad financiera de la familia. La información de cada paciente también influyó su caracterización clínica y las conclusiones de cada análisis de caracterización clínica presentada en las publicaciones.

El análisis del segundo episodio de Nigeria mostró no solo las dificultades en la identificación y monitorización de casos sino también en la disponibilidad de recursos verificada por la falta de equipos de hemodiálisis adaptados a la población pediátrica, lo que imposibilitó su realización.

Las acciones judiciales asociadas al episodio resultaron en la detención de 12 personas con las entidades asociadas a la fabricación del medicamento contaminado (*Barewa Pharmaceuticals e* intermediarios) con una condena de 15 años de prisión o \$3.500. Un grupo no relacionado con el gobierno financió la defensa de las víctimas. Para permitirle empezó a identificar los padres de las víctimas a 20 febrero de 2009.

5.1.12 Bangladesh (2009)

El episodio de intoxicación por DEG ocurrido en Bangladesh en 2009 fue identificado en dos artículos resultantes de la búsqueda para el objetivo 1: un artículo periodístico publicado en el año del episodio y una revisión sobre el sistema de farmacovigilancia de Bangladesh que incluyó una breve descripción del episodio (Tabla 32).

Tabla 32 – Artículos identificados en relación con el episodio de intoxicación por DEG que tuvo lugar en Bangladesh (2009)

Primer autor	Año de publicación	Título	Tipo
Taylor P ¹⁶⁹	2009	Arrest warrants issued after DEG kills 26 infants in Bangladesh	<i>Newspaper article</i>
Helali AM ⁸³	2014	The evolving role of pharmacovigilance and drug safety: The way forward for Bangladesh.	<i>Review</i>

El episodio se asoció al consumo de un jarabe de paracetamol fabricado por una empresa farmacéutica local, *Rid Pharmaceutical Co.* De acuerdo con las publicaciones analizadas, resultó en la muerte de 26 pacientes con edad de 11 meses a 3 años. Los datos disponibles en las publicaciones no permiten la definición de una cronología de los hechos relacionados con el episodio o la caracterización de la población afectada.

El episodio provocó el cierre de la unidad de producción de *Rid Pharmaceutical Co.* El tribunal de Dhaka ordenó la prisión del director general de la empresa, dos ejecutivos y dos farmacéuticos. La primera audiencia se realizó en agosto de 2009.

5.1.13 Caracterización global de la información de todos los episodios recogidos

Se identificaron publicaciones de estudios originales relacionados con 9 de los 12 episodios de intoxicación por DEG ocurridos después de 1990 y 3 informes técnicos relativos a los episodios de Nigeria (1990, 2008-09) y Haití (1995-96), todos ellos de autoría del CDC (Tabla 33). En más del 50% (5/9) de los episodios, la publicación se realizó dos o más años después de la identificación del brote epidémico, siendo la de Nigeria 1990 la de latencia más corta (4 meses) y la de India 1998 la que tardó más en publicarse (9 años).

El periodo de descripción de casos (periodo del brote) se desconoce en un episodio. Para los demás, fue de 6 meses de media (rango: 12 días - 26 meses). En la mitad de los episodios con información disponible sobre la fecha del primer caso identificado, el inicio de las investigaciones tardó más de 2 meses, con un periodo más reducido de 6 días en China y un periodo más largo en el episodio de Bangladesh 1990-92 (25 meses). Se conoce el tiempo transcurrido entre inicio de las investigaciones y la identificación del agente tóxico para 6 episodios. Osciló entre los 3 días (Nigeria 2008-09) a los 30 días (Bangladesh 1990-92).

En todos los episodios las investigaciones las llevaron a cabo las autoridades nacionales o médicos investigadores de hospitales locales. En 5 episodios las investigaciones incluyeron instituciones internacionales, 3 en colaboración con el CDC y 3 de organizaciones internacionales de salud (OMS; OPS; PAHO).

Los 12 episodios de intoxicación por DEG ocurridos después de 1990 causaron más de 1.500 casos de IRA de los cuales más de 1100 acabaron en fallecimiento de los afectados (Tabla 34). El producto contaminado responsable por estas intoxicaciones fue en 7 episodios un jarabe de paracetamol.

Todos los productos contaminados se fabricaron en laboratorios locales, con excepción del involucrado en el episodio de Francia. Se utilizó el DEG en sustitución de propilenglicol en 5 casos, de glicerina en dos y de glicerina o propilenglicol en tres. El porcentaje de DEG en el producto final varió de 8% a 65% siendo la fuente de contaminación conocida en 6 casos, 5 identificados como falsificaciones y 1 como sobredosis (Francia 2003). Se identificó el origen del DEG en 4 episodios y en

tres de ellos fue de origen chino. Entre las medidas tomadas tras los episodios, se procedió a la recogida de medicamento en 7 episodios, alertas en 6 y sanciones en 9.

Tabla 33 – Resumen de publicaciones, cronología de principales eventos y entidades involucradas en la investigación, por episodio de intoxicación identificado

Episodio	Publicaciones	Estudios originales	Informes técnicos	Tiempo de la identificación del episodio a la publicación del estudio original	Duración del brote	Tiempo del primer caso al inicio de la investigación	Tiempo del inicio de la investigación a la identificación del agente causal	Tipo de entidades involucradas en la investigación
Nigeria (1990)	10	3	1	4 meses	4 meses	3 meses	< 15 días	Ministerio de la Salud; CDC; Autoridad nacional
Bangladesh (1990/92)	10	1	0	3 años	26 meses	25 meses	1 mes	Ministerio de la Salud Médicos del hospital; State Laboratory Institute - Massachussets; OMS;
Argentina (1992)	8	2	0	~ 18 meses	1 mes	---	---	Autoridades sanitarias locales; Laboratorio local
Venezuela (1994)	2	0	0	---	---	---	---	Instituto nacional
Haití (1995-96)	23	1	1	~ 2 años	8 meses	7 meses	7 días	Ministerio de la Salud; PAHO; CDC; Caribbean Epidemiology Center
India (1998)	6	1	0	~ 9 años	2 meses	~ 1 mes	----	Autoridades nacionales
India (1998)	6	1	0	~ 3 años	2,5 meses	~ 1 mes	---	Hospital Instituto Nacional laboratorio local
Francia (2003)	7	0	0	---	~ 1 año	---	---	Autoridades Nacionales Farmacéutica

Episodio	Publicaciones	Estudios originales	Informes técnicos	Tiempo de la identificación del episodio a la publicación del estudio original	Duración del brote	Tiempo del primer caso al inicio de la investigación	Tiempo del inicio de la investigación a la identificación del agente causal	Tipo de entidades involucradas en la investigación
China (2006)	13	4	0	~ 2 años	12 días	6 días	5 días	Ministerio de la Salud; Guardong and Heilongjiang Provice Drug Inspection Centers; Comité de investigación (médicos, enfermeros, farmacólogos y servicios de salud)
Panamá (2006)	26	4	0	~ 1 año	~ 3 meses	~ 2 meses	7 días	Ministerio de la salud: OPS; CDC; Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios en Salud; Médicos
Nigeria (2008-09)	15	1	1	~ 1 año	~ 4 meses	~ 1 mes	3 días	Autoridad Nacional; CDC; FDA; N-FELTP - Nigerian Field Epidemiology and Laboratory Training Program
Bangladesh (2009)	2	0	0	---	---	---	---	---

Publicaciones – nº de artículos en los cuales el episodio se encuentra descrito

Tabla 34 – Resumen de información del producto contaminado, casos y acciones por episodio de intoxicación identificado

Episodio	Producto	Formulación	Fabricante	Fuente de contaminación	Diluyente sustituido/contaminado	Origen de la contaminación	DEG PF (%)	Casos de IRA	Muertes	Tasa de mortalidad	Recogida del medicamento	Alertas	Sanciones anunciadas
Nigeria (1990)	Paracetamol	Jarabe	2 Farmacias de hospital - LOCAL	Falsificación	Propilenglicol	Nigeria	---	---	111	---	si	si	si
Bangladesh (1990/92)	Paracetamol	Jarabe	Farmacéuticas - LOCAL	----	Propilenglicol / Glicerina	---	----	339	236	70%	---	---	si
Argentina (1992)	Preparado de Propóleos	Jarabe	Laboratorios Huilen - LOCAL	----	Propilenglicol	---	65%	127 [#]	29	---	---	---	no
Venezuela (1994)	Paracetamol; Complejo de Vit B; Sulfato de Ferro e vitamina B12	Jarabe	---	---	Propilenglicol	----	27,7%	---	---	---	---	---	---
Haití (1995-96)	Paracetamol	Jarabe	Pharval - LOCAL	Falsificación	Glicerina	China	14,4%	109	89	82%	si	si	si
India (1998)	Paracetamol	Jarabe	LOCAL	---	Propilenglicol	---	15,4%	11	8	73%	si	---	si
India (1998)	Antitusígeno	Jarabe	LOCAL	----	---	---	17,5%	36	33	92%	---	---	---
Francia (2003)	Pilosuryl	Jarabe	Pierre Fabre	Sobredosis	---	----	---	4	---	---	si	si	si

Episodio	Producto	Formulación	Fabricante	Fuente de contaminación	Diluyente sustituido/contaminado	Origen de la contaminación	DEG PF (%)	Casos de IRA	Muertes	Tasa de mortalidad	Recogida del medicamento	Alertas	Sanciones anunciadas
China (2006)	Armillarisina-A	Intravenosa	Second Qiqihar Pharmaceutical Co. Ltd. - LOCAL	Falsificación	Glicerina / trimetilenglicol/ propilenglicol	China	30%	15	14	93%	si	si	si
Panamá (2006)	Antitusígeno	Jarabe	Caja de Seguro Social (CSS) – LOCAL	Falsificación	Glicerina	China	8%	705	471	67%	si	si	si
Nigeria (2008-09)	Paracetamol	Jarabe	Barewa Pharmaceuticals - LOCAL	Falsificación	Glicerina / propilenglicol	---	17-21%	111	84	76%	si	si	si
Bangladesh (2009)	Paracetamol	Jarabe	Rid Pharmaceutical Co. - LOCAL	---	Propilenglicol	---	---	---	26	---	---	---	si

PF – Producto Final; MP – Materia Prima; Tasa mortalidad = nº muertes / nº casos IRA); # número de personas con síntomas asociados a ingestión de preparaciones líquidas

5.2 Repercusión en la prensa escrita

La búsqueda en periódicos de los nueve países involucrados en intoxicaciones masivas por DEG permitió la obtención de resultados en siete de ellos. Adicionalmente se identificaron artículos de prensa escrita publicados en periódicos de Estados Unidos, Reino Unido y España (Tabla 35).

Las búsquedas realizadas en los periódicos de Nigeria e India no permitieron identificar ningún artículo en el rango de tiempo aplicado. En el periódico indio "*The Hindu*", y a pesar de que indica el año 1990 como fecha inicial de búsqueda, el título más antiguo del resultado se publicó en 2006. Considerando las limitaciones de los resultados para los dos países, se consideró que no eran representativos del potencial impacto de los episodios de intoxicación por lo que ambos se excluyeron del análisis para el objetivo 2. Así, finalmente se presentan resultados para los cinco países con episodios de DEG (Bangladesh, Argentina, China, Panamá y Francia) además de la información aparecida en periódicos de Estados Unidos, Reino Unido y España. Las publicaciones incluidas en el análisis se detallan en el Anexo I.

Tabla 35 - Número de títulos y artículos seleccionados por país y por periódico

País	Periódico	Palabras clave	Número de títulos	Número artículos seleccionados	
EEUU	<i>The New York Times</i>	<i>diethylene glycol</i>	76	20	20
		<i>"mass poisoning" + drug</i>	121	0	
	<i>The Wall Street Journal</i>	<i>diethylene glycol</i>	43	0	
		<i>"mass poisoning" + drug</i>	0	0	
RU	<i>The Guardian</i>	<i>diethylene glycol</i>	23	5	6
		<i>"mass poisoning" + drug</i>	24	0	
	<i>The Daily Mail</i>	<i>diethylene glycol</i>	6	1	
ESPAÑA	El País	dietilenglicol	10	3	9
		intoxicación Panamá	0	0	
	La Vanguardia	dietilenglicol	10	5	
		intoxicación Panamá	34	1	
IPS	Version en inglés	<i>diethylene glycol</i>	3	3	3
NIGERIA [#]	<i>Vanguard</i>	<i>diethylene glycol</i>	2	1	1
		<i>"mass poisoning" + drug</i>	0	0	
	<i>The Punch</i>	<i>diethylene glycol</i>	0	0	
		<i>"mass poisoning" + drug</i>	1	0	
BANGLADESH [#]	<i>The Daily Star</i>	<i>diethylene glycol</i>	51	45	45
		<i>"mass poisoning" + drug</i>	3	0	
ARGENTINA [#]	Clarín	dietilenglicol	7	3	14
		propóleos	30	3	
	La Nación	<i>diethylene glycol</i>	6	5	
		propóleos	63	3	
INDIA [#]	<i>The Hindu</i>	<i>diethylene glycol</i>	157	1	1
FRANÇA [#]	<i>Le Monde</i>	<i>Diéthylène Glycol</i>	12	3	4
		<i>Pilosuryl</i>	1	1	
	<i>Le Figaro</i>	<i>Diéthylène Glycol</i>	1	0	
		<i>Pilosuryl</i>	0	0	
CHINA [#]	<i>China Daily</i>	<i>diethylene glycol</i>	27	5	35
		<i>Armillarisini/ armillarisin</i>	7	2	
	<i>Shanghai Daily</i>	<i>diethylene glycol</i>	35	15	
		<i>Armillarisin</i>	20	13	
PANAMÁ [#]	La Prensa	"Dietilene Glycol" e "dietilenglicol"	2034	818	877
	El Siglo	"Dietilene Glycol" e "dietilenglicol"	67	59	
TOTAL			2874	1015	

[#] Países en los que se dieron intoxicaciones masivas por DEG

Recuadro destacado para los resultados de búsqueda realizada en periódicos de países en los cuales ocurrieron episodios de intoxicación por DEG estudiados en este trabajo

5.2.1 Repercusión en la prensa escrita de Bangladesh

Se identificaron dos periódicos que cumplían los criterios de inclusión. Sin embargo, el buscador del periódico *News from Bangladesh* no se encontraba disponible, lo que limitó la búsqueda al periódico *The Daily Star*. Se buscaron periódicos alternativos pero no cumplían los criterios definidos, siendo el principal criterio de exclusión el idioma.

Se obtuvieron 54 títulos en las 2 búsquedas realizadas en *The Daily Star*, que identificaron 45 artículos con descripción de hechos asociados a las intoxicaciones masivas por DEG (Tabla 35), en su mayoría de tipo Noticia (Figura 21).

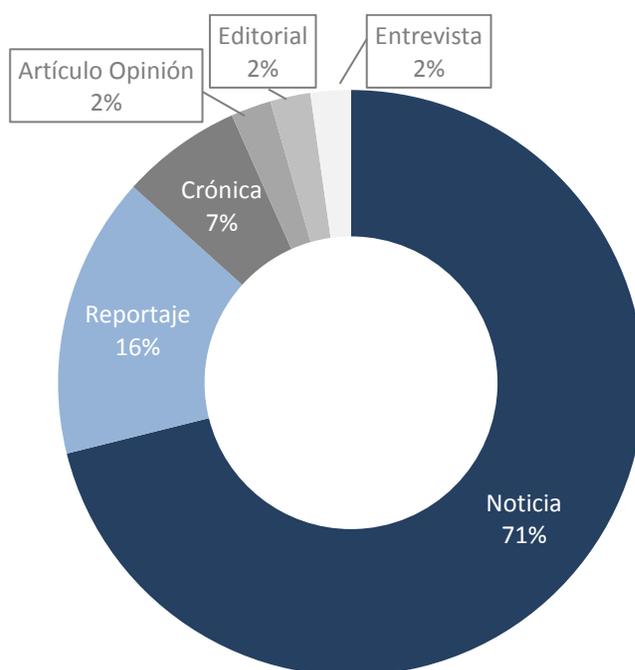


Figura 21 - Porcentaje de artículos seleccionados de los periódicos de Bangladesh por tipo de artículo sobre el total de 45 artículos analizados

Las fechas de publicación transcurrieron entre 2009 y 2015 (Figura 22). A pesar de que el motor de búsqueda de *The Daily Star* no identificaba el rango de tiempo, la visualización de la página frontal del archivo de periódicos está disponible desde el día 1 de enero de 1998. Sin embargo, la información disponible no permite inferir que la inexistencia de artículos publicados del 1998 a 2008 resulte de la inexistencia de noticias sobre los episodios ocurridos. Considerando las limitaciones de búsqueda, los resultados no permiten evaluar la repercusión en la prensa del curso y periodo de investigación del episodio ocurrido en 1990/1992.

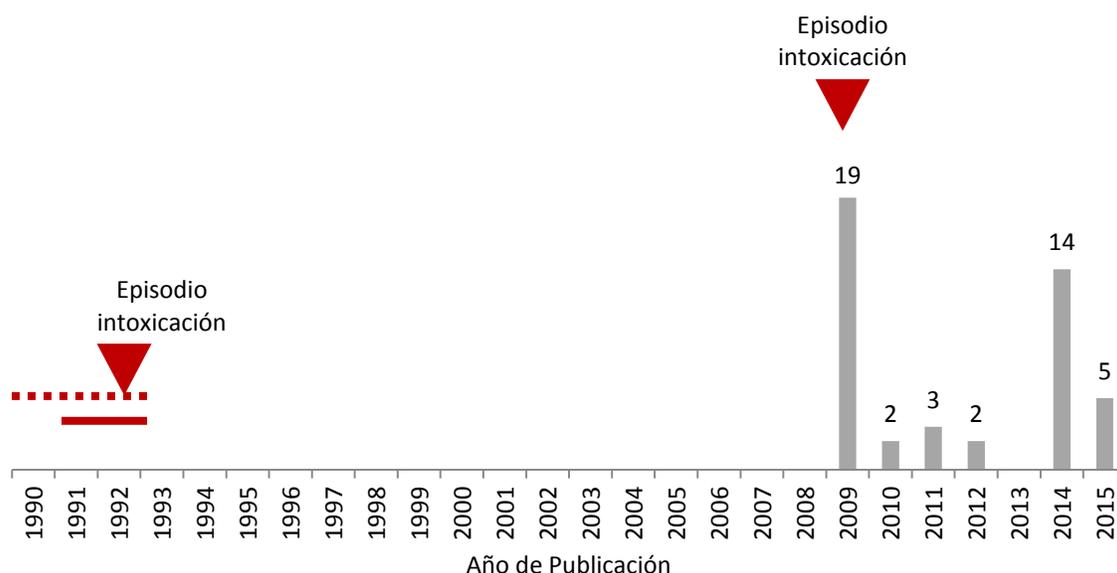


Figura 22 - Frecuencia de artículos publicados en periódicos de Bangladesh, por año de publicación

Del total de los artículos seleccionados, 44 tenían como mensaje/objetivo principal uno de los episodios de intoxicación por dietilenglicol ocurridos en Bangladesh. El único artículo no relacionado comentaba la fragilidad del sistema de control de medicamentos en Bangladesh. De los 44 artículos identificados, la mayoría (55%) se relacionaba con el proceso judicial/sanciones o juicio y/o descripción histórica de acontecimientos del episodio de 1990/92. La Figura 23 representa la frecuencia de artículos por episodio (1990/92 vs 2009) y por año de publicación, con un mayor número de artículos publicados en 2014 sobre el episodio ocurrido en 1990/92 (n=14), coincidiendo con el veredicto del tribunal y en 2009 sobre el episodio del mismo año (n=17).

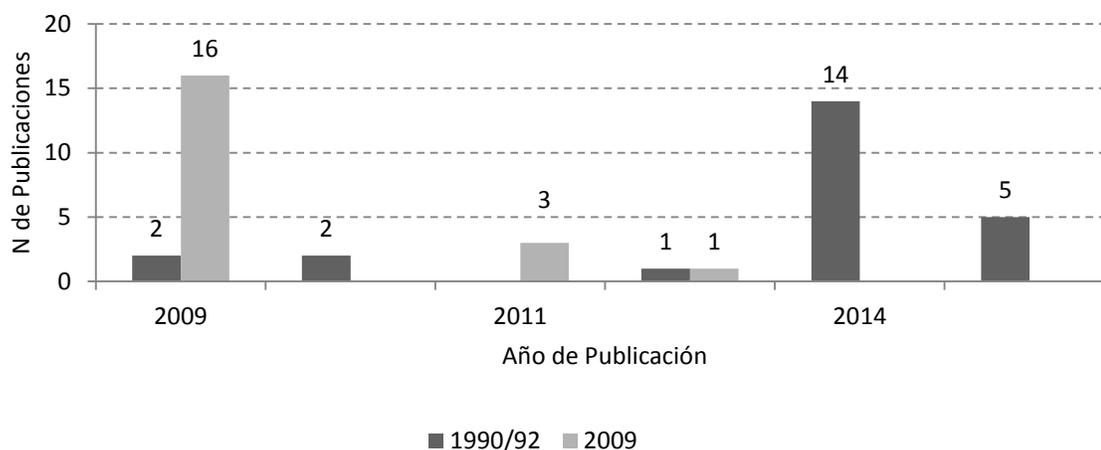


Figura 23- Frecuencia de artículos de Bangladesh por episodio de intoxicación (1990/92 y 2009) y por año de publicación

La primera publicación relacionada con el episodio de 2009 apareció el 22 de julio con el objetivo de relatar el inicio de las investigaciones e informar al lector acerca del modo de actuación. La noticia en la que se identifica el agente tóxico fue publicada 8 días más tarde. En la Tabla 36 se resume el mensaje principal de los artículos. Los relativos al segundo episodio (2009), publicados en 2011 y 2012 (n=4), describían los hechos del proceso judicial.

Tabla 36 - Número de artículos por tema principal (Bangladesh)

Episodio	Relación con el episodio	Tema principal	Número
1990-92	Directa	Proceso Judicial / Sanciones / Juicio	20
		Acontecimientos / Hechos del episodio	4
2009	Directa	Proceso Judicial / Sanciones / Juicio	11
		Investigaciones	3
		Acontecimientos / Hechos del episodio	2
		Recuento de afectados / Muerte	2
		Otros	2
	Sin relación directa	Otros	1
TOTAL			45

5.2.2 Repercusión en la prensa escrita de Argentina

La búsqueda realizada en los periódicos de Argentina (*Clarín* y *La Nación*) permitió obtener 106 títulos, de los cuales se seleccionaron 14 con referencias a los episodios de intoxicación por DEG (Tabla 35). Los tipos de artículos más comunes fueran la Noticia y la Crónica (Figura 24).

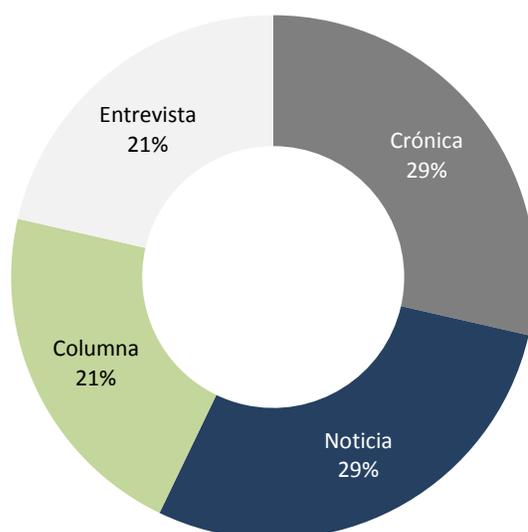


Figura 24 - Porcentaje de artículos seleccionados a partir de los periódicos de Argentina por tipo de artículo sobre el total de 14 artículos analizados

No se identificó ningún artículo publicado en el año de aparición del episodio. Las fechas de publicación de los artículos identificados se situaron entre 1997 y 2007 (Figura 25), a pesar de que el periodo de búsqueda en *La Nación* tuvo como inicio el 1 de enero de 1990. Sin embargo, es importante considerar que *Clarín* no permite, en sus funcionalidades, seleccionar el rango de búsqueda, siendo la fecha del título más antiguo de la búsqueda del año 1996 y 1997 para cada una de las palabras clave utilizadas, lo que parece indicar que solo están disponibles artículos publicados en los últimos 20 años.

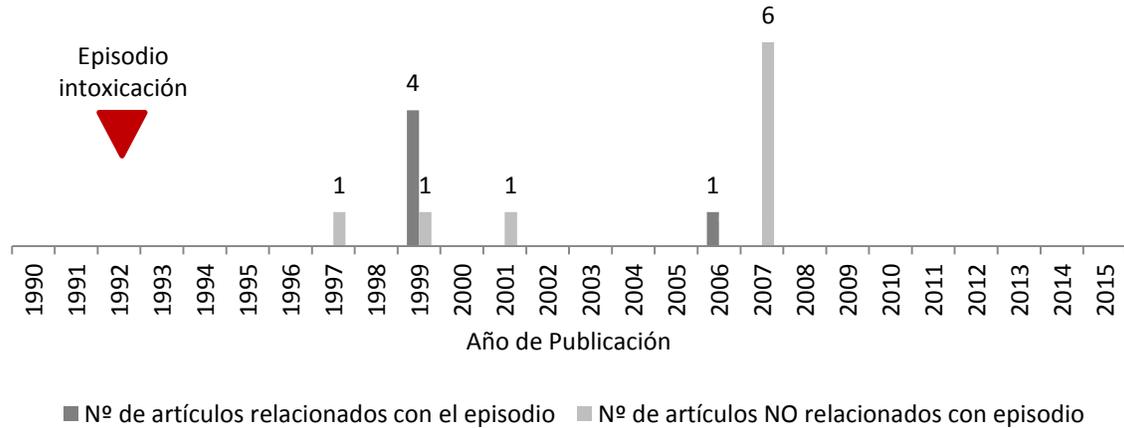


Figura 25– Frecuencia de artículos publicados en periódicos de Argentina por año de publicación.

La mayoría (9/14) de los artículos identificados en los periódicos de Argentina no tenían como objetivo principal la información específica del episodio ocurrido en este país. De estos seis incluyeron información relacionada con una actriz intoxicada por el propéleos contaminado pero con asuntos relacionados con la vida social y personal (Tabla 37).

Los artículos publicados con relación directa con el episodio (n=5) presentaron como mensaje principal los hechos del proceso judicial y se publicaron en su mayoría durante 1999, año en que este finalizó.

Tabla 37 – Número de artículos por tema principal (Argentina)

Relación con el episodio	Tema principal	Número
Directa	Proceso Judicial / Sanciones / Juicio	5
Sin relación directa	Recuento de afectados / Muerte	4
	Denuncias / Acciones de afectados	2
	Proceso Judicial / Sanciones / Juicio	2
	Fragilidad del sistema reglamentario	1
TOTAL		14

5.2.3 Repercusión en la prensa escrita de Francia

La búsqueda realizada en los dos periódicos franceses (*Le Monde* y *Le Figaro*) localizó 14 títulos con identificación de 4 sobre el tema de intoxicación por DEG. De estos solamente uno se relacionaba con el episodio ocurrido (Tabla 38) en Francia. Se publicó el 2006 e incluyó información sobre los medicamentos que perderían el reembolso de la agencia francesa.

Los demás artículos identificados se publicaron en secuencia de los episodios de Panamá y Nigeria de 2009, e incluyeron una referencia a los riesgos de los productos fabricados en China.

Tabla 38 -Número de artículos por tema principal (Francia)

Relación con el episodio	Tema principal	Número
Directa	Lista de medicamentos sin copago	1
Sin relación directa	Acontecimientos / Hechos de episodio de otro país	1
	Proceso Judicial / Sanciones / Juicio	1
	Riesgos de productos de origen Chino	1
TOTAL		4

5.2.4 Repercusión en la prensa escrita de China

La búsqueda realizada en los periódicos de China (*China Daily* y *Shanghai Daily*) identificó 35 artículos a partir de los 89 títulos obtenidos. En su mayoría fueron de tipo Noticia (Figura 26). La fecha de publicación trascurrió de 2006 a 2009. Todos los artículos de 2006 se vincularon al episodio de intoxicación ocurrido en China (Figura 27) y se publicaron entre el 15 de mayo y el 20 de julio. El primer comunicó la detención de un empleado de la farmacéutica responsable por la fabricación de la Amillarisisina-A contaminada y una descripción de los hechos relacionados con la intoxicación.

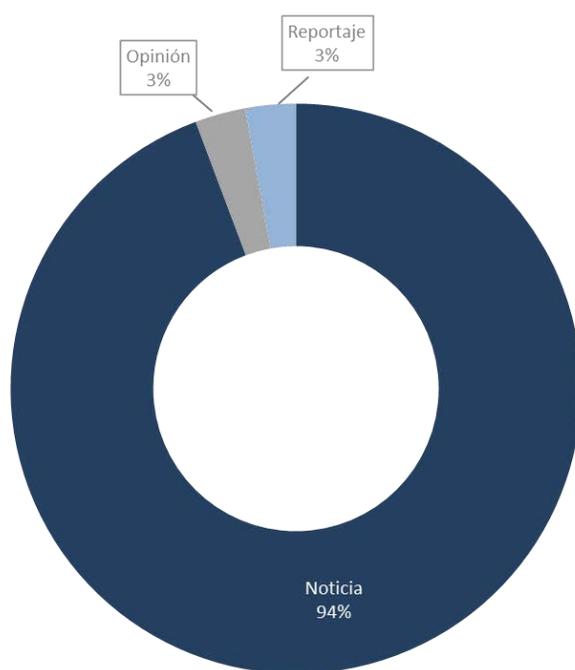


Figura 26 - Porcentaje de artículos seleccionados a partir de los periódicos de China por tipo de artículo sobre el total de 35 artículos analizados

Las demás publicaciones (n=14) aparecieron en los años siguientes e incluyeron información de otros episodios (Panamá y Nigeria) y de la condena a muerte del responsable de la agencia del medicamentos, tras la acusación de corrupción.

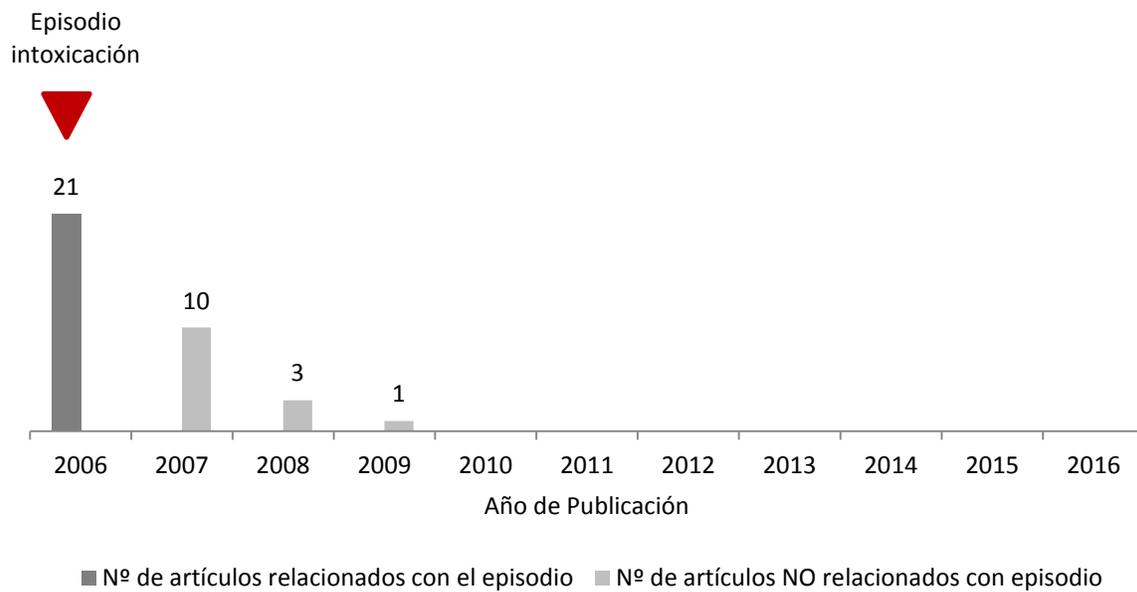


Figura 27- Frecuencia de artículos publicados en periódicos de China por año de publicación.

La Tabla 39 presenta la distribución de las publicaciones identificadas por tema principal. Los artículos relacionados con el episodio ocurrido en China destacaron los acontecimientos/hechos del episodio, el recuerdo del número de afectados y de los fallecimientos, los datos de investigaciones y la información del proceso judicial. Los artículos no relacionados con el episodio de Armillarisina-A incluyeron información de los episodios de Panamá y Nigeria (2009), principalmente relativos a la información de acontecimientos o del proceso judicial.

Tabla 39 - Número de artículos por tema principal (China)

Relación con el episodio	Tema principal	Número
Directa	Acontecimientos / Hechos del episodio	9
	Recuento de afectados / Muerte	4
	Investigaciones	4
	Proceso Judicial / Sanciones / Juicio	4
Sin relación directa	Acontecimientos / Hechos de episodio de otro país	7
	Proceso Judicial / Sanciones / Juicio	5

Relación con el episodio	Tema principal	Número
	Acciones / Cambios legislativos o reglamentarios	2
TOTAL		35

5.1.5 Repercusión en la prensa escrita de Panamá

La búsqueda realizada en los periódicos de Panamá permitió localizar 2.101 títulos y en la identificación de 877 publicaciones que cumplieran los criterios de inclusión. El periodo de publicación fue de 2006 a 2016 y el 97,1% de las publicaciones tenían relación directa con el episodio. El género periodístico más común fue la Noticia, con 639 publicaciones, seguida del Reportaje con 218 (Figura 28).

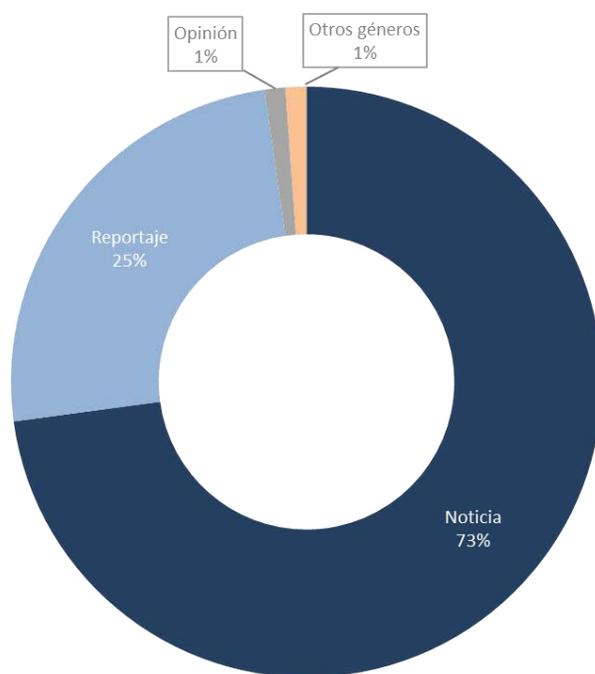


Figura 28 - Porcentaje de artículos seleccionados a partir de los periódicos de Panamá por tipo de artículo sobre el total de 35 artículos analizados

Otros géneros - Entrevista (n=4); Crónica (n=4); Encuesta (n=2)

Las primeras publicaciones sobre el episodio de Panamá se realizaron en *La Prensa* el día 12 de octubre de 2006, con la noticia de la identificación de DEG como agente tóxico responsable por la aparición de casos de IRA y, en otra noticia, la necesidad de aclarar el origen del agente tóxico.

El año con mayor número de publicaciones fue 2007 (n=201), el año siguiente al episodio seguido de 2010 y 2012 con 130 y 109 artículos, respetivamente (Figura 29).

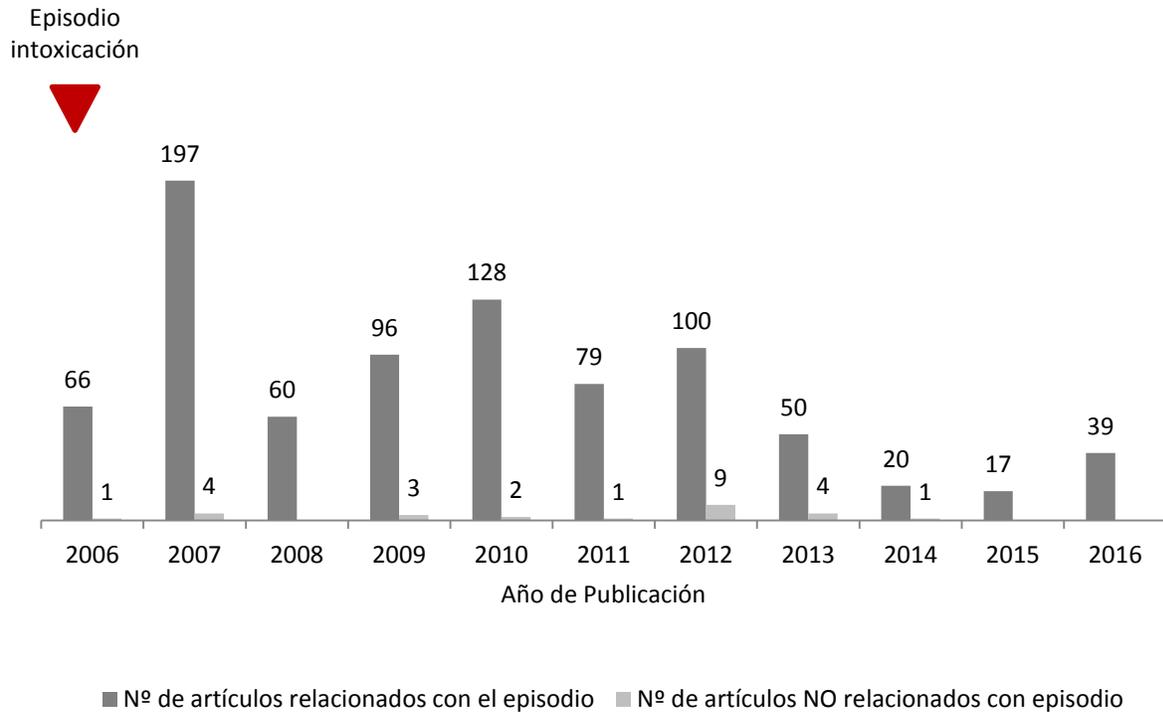


Figura 29 - Frecuencia de artículos publicados en periódicos de Panamá por año de publicación

Los artículos sin relación directa con el episodio de intoxicación de Panamá tuvieron como objetivo asuntos diversos, desde la denuncia de la necesidad de reformas del sistema de salud de Panamá, la descripción de un episodio anterior ocurrido en 1960 con sospecha de intoxicación por DEG, la restitución de becas a afectados o las denuncias de detenidos en el proceso, entre otros. De las noticias seleccionadas, solamente una tenía como objetivo otro episodio de DEG (Nigeria, 2009). La Tabla 40 resume la identificación de los principales asuntos de las noticias seleccionadas.

Tabla 40 - Número de artículos por asunto principal (Panamá)

Relación con el episodio	Tema principal	Número
Directa	Denuncias / Acciones de afectados	267
	Proceso Judicial / Sanciones / Juicio	198
	Investigaciones	123
	Apoyo / Indemnización a los afectados	108
	Recuento de afectados / Muerte	81
	Acontecimientos / Hechos del episodio	48
	Acciones / Cambios legislativos o reglamentarios	15
	Fragilidad del sistema reglamentario	7
	Otros	5
Sin relación directa	Apoyo / indemnización a los afectados	3
	Acciones / cambios legislativos o reglamentarios	2
	Proceso Judicial / Sanciones / Juicio	2
	Recuento de afectados / Muerte	1
	Denuncias / Acciones de afectados	1
	Investigaciones	1
	Riesgos de productos de origen Chino	1
	Otros	14
TOTAL		877

Más de 50% de las publicaciones con relación directa con el episodio de intoxicación de Panamá fueron sobre denuncias / acciones de los afectados o el proceso judicial / sanciones/ juicio (Tabla 40). Las denuncias / acciones de los afectados tuvieron como principal objetivo la obtención de ayuda médica y financiera, así como el pago de indemnizaciones a los afectados. También

incluyeron manifestaciones, denuncias presentadas a las autoridades y a los tribunales, entre otras.

Se observó un cambio de los temas con mayor representación a lo largo de los años. En 2006 y 2007 las publicaciones versaron principalmente sobre investigaciones, acontecimientos / hechos del episodio y sobre el proceso judicial. A partir de 2008 y hasta 2012 las denuncias / acciones de los afectados tuvieron más visibilidad, año a partir del cual la información sobre apoyos / indemnizaciones a los afectados fue el tema más frecuente. Las acciones / cambios legislativos o reglamentarios tuvieron más expresión a partir de 2014 y el proceso judicial / sanciones / juicio fue el tema más publicado en 2016, coincidiendo con el proceso judicial (Tabla 41).

Tabla 41 - Número de artículos por asunto principal por año de publicación (Panamá)

Año	Tema principal	Número	%
2006	Investigaciones	22	33%
	Acontecimientos / Hechos del episodio	13	20%
	Proceso Judicial / Sanciones / Juicio	11	17%
	Denuncias / Acciones de afectados	8	12%
	Recuento de afectados / Muerte	6	9%
	Fragilidad del sistema reglamentario	4	6%
	Otros	2	3%
	TOTAL	66	100%
2007	Proceso Judicial / Sanciones / Juicio	61	31%
	Investigaciones	52	26%
	Denuncias / Acciones de afectados	31	16%
	Recuento de afectados / Muerte	24	12%
	Apoyo / Indemnización a los afectados	19	10%
	Acontecimientos / Hechos del episodio	5	3%
	Acciones / Cambios legislativos o reglamentarios	3	2%
	Otros	2	1%
TOTAL	197	100%	
2008	Denuncias / Acciones de afectados	18	30%
	Investigaciones	15	25%
	Proceso Judicial / Sanciones / Juicio	14	23%
	Recuento de afectados / Muerte	10	17%
	Acontecimientos / Hechos del episodio	1	2%
	Apoyo / Indemnización a los afectados	1	2%
	Fragilidad del sistema reglamentario	1	2%
TOTAL	60	100%	
2009	Denuncias / Acciones de afectados	48	50%
	Recuento de afectados / Muerte	17	18%
	Acontecimientos / Hechos del episodio	14	15%
	Proceso Judicial / Sanciones / Juicio	13	14%
	Investigaciones	3	3%
	Fragilidad del sistema reglamentario	1	1%
TOTAL	96	100%	
2010	Denuncias / Acciones de afectados	39	30%
	Proceso Judicial / Sanciones / Juicio	35	27%
	Investigaciones	19	15%
	Recuento de afectados / Muerte	14	11%
	Apoyo / Indemnización a los afectados	11	9%
	Acontecimientos / Hechos del episodio	7	5%
	Acciones / Cambios legislativos o reglamentarios	1	1%
	Fragilidad del sistema reglamentario	1	1%
	Otros	1	1%
	TOTAL	128	100%

Año	Tema principal	Número	%
2011	Denuncias / Acciones de afectados	38	48%
	Proceso Judicial / Sanciones / Juicio	14	18%
	Apoyo / Indemnización a los afectados	13	16%
	Recuento de afectados / Muerte	5	6%
	Acontecimientos / Hechos del episodio	4	5%
	Investigaciones	4	5%
	Acciones / Cambios legislativos o reglamentarios	1	1%
	TOTAL	79	100%
2012	Denuncias / Acciones de afectados	56	56%
	Apoyo / Indemnización a los afectados	22	22%
	Proceso Judicial / Sanciones / Juicio	11	11%
	Investigaciones	7	7%
	Acontecimientos / Hechos del episodio	3	3%
	Recuento de afectados / Muerte	1	1%
	TOTAL	100	100%
2013	Apoyo / Indemnización a los afectados	30	60%
	Denuncias / Acciones de afectados	14	28%
	Proceso Judicial / Sanciones / Juicio	3	6%
	Recuento de afectados / Muerte	2	4%
	Investigaciones	1	2%
TOTAL	50	100%	
2014	Denuncias / Acciones de afectados	8	40%
	Acciones / Cambios legislativos o reglamentarios	5	25%
	Proceso Judicial / Sanciones / Juicio	3	15%
	Apoyo / Indemnización a los afectados	2	10%
	Acontecimientos / Hechos del episodio	1	1%
	Recuento de afectados / Muerte	1	5%
TOTAL	20	96%	
2015	Apoyo / Indemnización a los afectados	10	59%
	Acciones / Cambios legislativos o reglamentarios	4	24%
	Proceso Judicial / Sanciones / Juicio	2	12%
	Denuncias / Acciones de afectados	1	6%
	TOTAL	17	100%
2016	Proceso Judicial / Sanciones / Juicio	31	79%
	Denuncias / Acciones de afectados	6	15%
	Acciones / Cambios legislativos o reglamentarios	1	3%
	Recuento de afectados / Muerte	1	3%
	TOTAL	39	100%

El análisis de las publicaciones por año y relación con las decisiones y noticias sobre los apoyos/indemnizaciones a los afectados muestra una relación entre la intensificación de las publicaciones de acciones de los afectados y la obtención de apoyos (Figura 30).

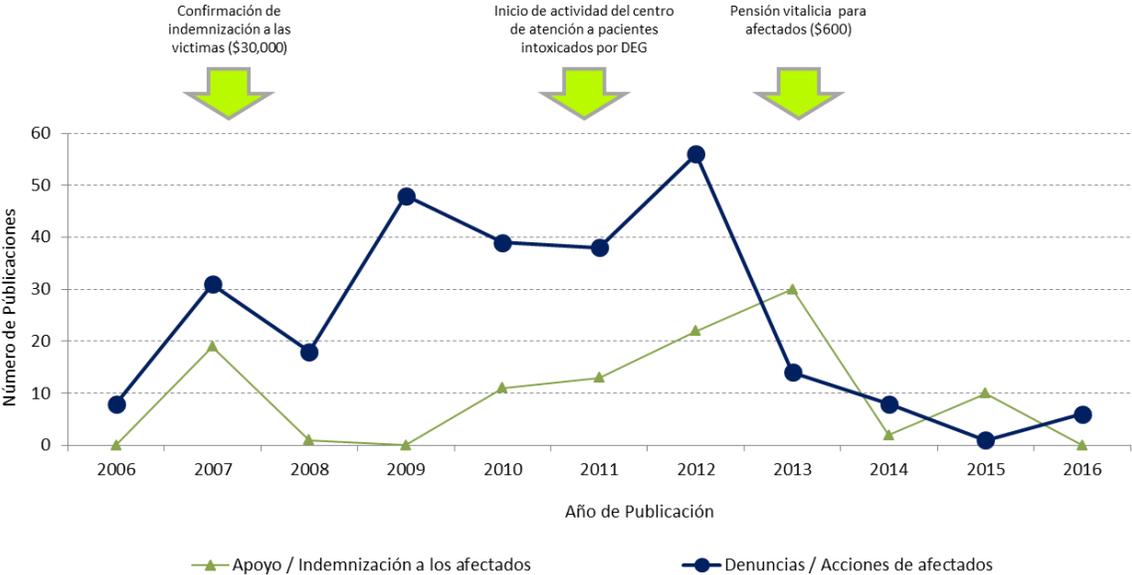


Figura 30– Frecuencia de publicaciones por año sobre “Denuncias / Acciones de afectados” y “Apoyo/ Indemnización a los afectados” y relación con la confirmación del gobierno de Panamá.

Las publicaciones relacionadas con el proceso judicial se acompañaron de información adicional sobre las investigaciones y los hechos del episodio o informaciones de número de muertes / afectados (Figura 31). Mostraron una mayor frecuencia en el año siguiente al episodio, y una disminución acentuada tras la entrega del expediente del caso por el Ministerio Público a la Corte Suprema de Justicia. En el último año de análisis (2016) se verificó un incremento de las publicaciones sobre este tópico, en las cuales el asunto principal fue el proceso judicial.

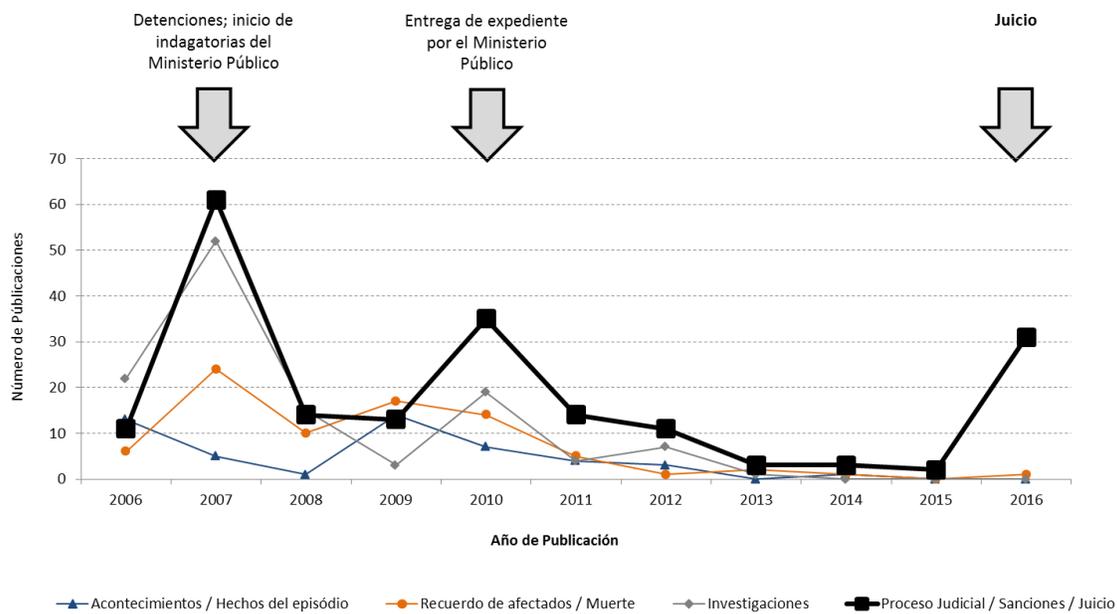


Figura 31 - Frecuencia de publicaciones por año sobre “Proceso Judicial/Sanciones/Juicio” y publicaciones relacionadas con relato de investigaciones o hechos de Panamá.

Las noticias sobre las investigaciones incluyeron información sobre el proceso de identificación de afectados, para determinar el derecho a apoyos e indemnizaciones. El proceso incluyó la exhumación de víctimas, con determinación de DEG en tejidos y la determinación de DEG en la sangre de los sobrevivientes. Este proceso de investigación recibió muchas críticas tanto por las técnicas utilizadas como por el largo periodo de realización de las investigaciones y indisponibilidad financiera para su realización. Diversas publicaciones destacan la discordancia entre los datos oficiales de número de afectados y muertes y los datos denuncias de intoxicados.

5.2.6 Repercusión en la prensa escrita internacional (EEUU; RU; ES; IPS)

La búsqueda en los periódicos de Estados Unidos, Reino Unido, España y en la agencia IPS permitió la identificación de 38 artículos relacionados con episodios de intoxicación por DEG, a partir del análisis de 350 títulos. En su mayoría, los artículos seleccionados fueron de tipo Noticia (Figura 32).

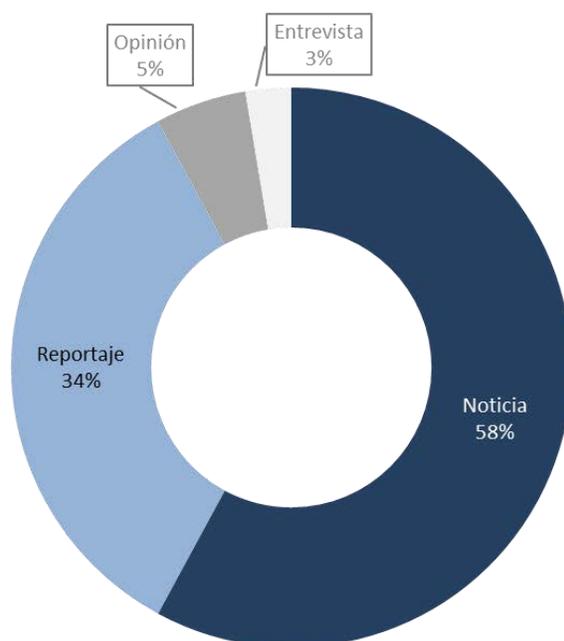


Figura 32 - Porcentaje de artículos seleccionados a partir de los periódicos internacionales por tipo de artículo sobre el total de 38 artículos analizados

El periodo de publicación transcurrió de 1996 (en *The New York Times*) a 2016 con 4 publicaciones en *La Vanguardia* (Figura 33). El mayor impacto en la prensa internacional tuvo lugar en 2007, con la publicación de artículos relativos a la información del episodio de Panamá y el control de calidad / acciones del gobierno chino (sin relación directa con el episodio ocurrido en China). Los periódicos de EEUU aportaron un mayor número de publicaciones sobre el episodio de Panamá, los de Reino Unido sobre China y los de España sobre el episodio de Panamá, con atención especial en el proceso judicial de *Rasfer* (Tabla 42).

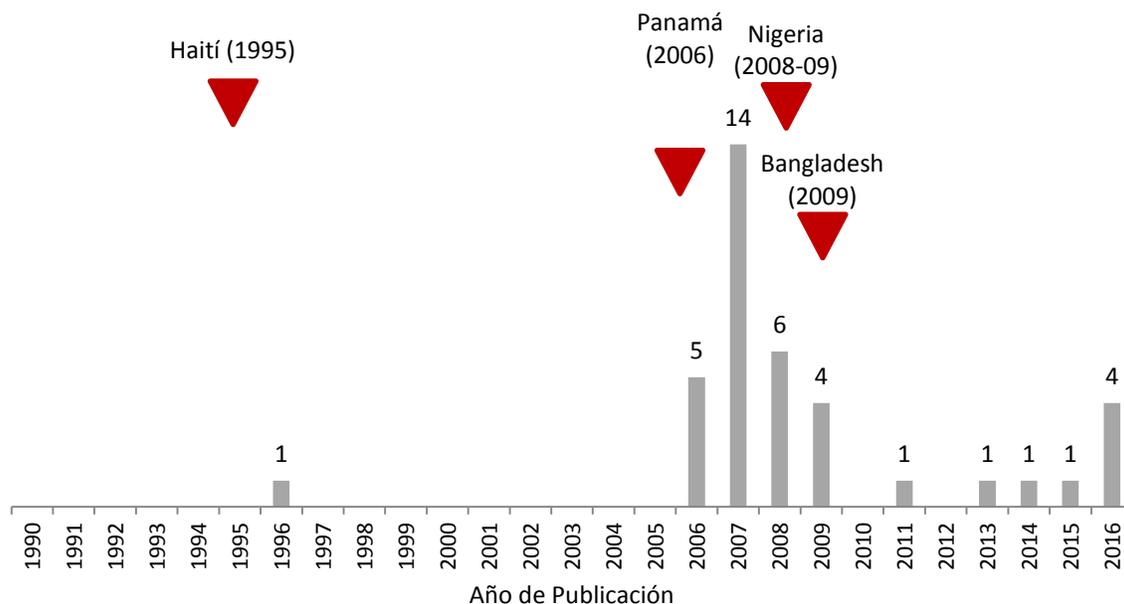


Figura 33 - Frecuencia de artículos publicados en los periódicos internacionales por año de publicación.

Tabla 42 – Clasificación de las noticias de periódicos internacionales por episodio principal de la publicación

Episodio / País / Agencia	Haití (1995)	China [#]	Panamá (2006)	Nigeria (2008-09)	Bangladesh (2009)	TOTAL
EEUU	1	6	8	5	0	20
Reino Unido	0	3	1	1	1	6
España	0	0	8	1	0	9
IPS	0	1	1	1	0	3
TOTAL	1	10	18	8	1	38

[#]Las publicaciones asociadas a acontecimientos en China se relacionaron con las sanciones por corrupción asociada a medicamentos o productos alimentarios o riesgos de productos de origen chino

Leyenda: sombreado verde: episodios con mayor número de publicaciones en cada país/región estudiada para evaluación del impacto en la prensa internacional; sombreado gris: total de publicaciones internacionales por episodio estudiado

Las publicaciones de periódicos internacionales como tema principal principalmente el proceso judicial, sanciones o juicio y relato de acontecimientos o hechos del episodio (Tabla 43).

Tabla 43 - Número de artículos por asunto principal (periódicos internacionales)

Tema principal	Número
Proceso Judicial / Sanciones / Juicio	13
Acontecimientos / Hechos de episodio de otro país	12
Investigaciones	7
Riesgos de productos de origen Chino	3
Acciones / Cambios legislativos o reglamentarios	1
Denuncias / Acciones de afectados	1
Fragilidad del sistema reglamentario	1
TOTAL	38

5.3 Medidas legislativas tras las intoxicaciones masivas

El análisis de las referencias identificadas a partir de las búsquedas para el objetivo 1, objetivo 2 y en la página web de las entidades reguladoras identificó 38 medidas legislativas en 6 países involucrados en las intoxicaciones, en Estados Unidos, en la Unión Europea y de impacto internacional (globales).

De las 38 medidas identificadas, 21 se asociaron a uno o varios episodios de intoxicación por DEG (Tabla 44).

Tabla 44 – Medidas legislativas identificadas a partir del análisis de las búsquedas realizadas[#]

País / Región	Número de medidas legislativas identificadas	Medidas en respuesta / secuencia a un episodio de intoxicación por DEG	Identificación del episodio de intoxicación relacionado
Nigeria	5	3	Nigeria, 1990
Bangladesh	3	1	Bangladesh, 1990/92
Argentina	5	4	Argentina, 1992
India	2	0	No aplicable
China	2	1	China, 2006
Panamá	11	9	Panamá, 2006
Estados Unidos	2	2	Panamá, 2006
Unión Europea	7	0	No aplicable
Global	1	1	Diversos episodios
Total	38	21	----

[#]Artículos identificados a partir de las búsquedas para el objetivo 1, objetivo 2 y en las páginas web de las agencias reguladoras

Leyenda: sombreado gris - total de medidas identificadas en todos los países estudiados

Las medidas identificadas fueran en su mayoría de tipo decreto-ley/“Act”, seguida de orientaciones/normas (Tabla 45) y establecidas en el periodo 1991-2015, con mayor frecuencia en

1992 y 2007 en respuesta a los episodios de Nigeria 1990, Bangladesh 1990/92 y Argentina 1992 para el primero, y al episodio de Panamá para el segundo (Figura 34).

Tabla 45 – Tipo de medidas legislativas identificadas

Tipo de medida	Número
Decreto-ley / "Act"	21
Orientaciones / Normas	8
Directiva	3
Política de Salud	3
Resolución	2
Ley del medicamento	1

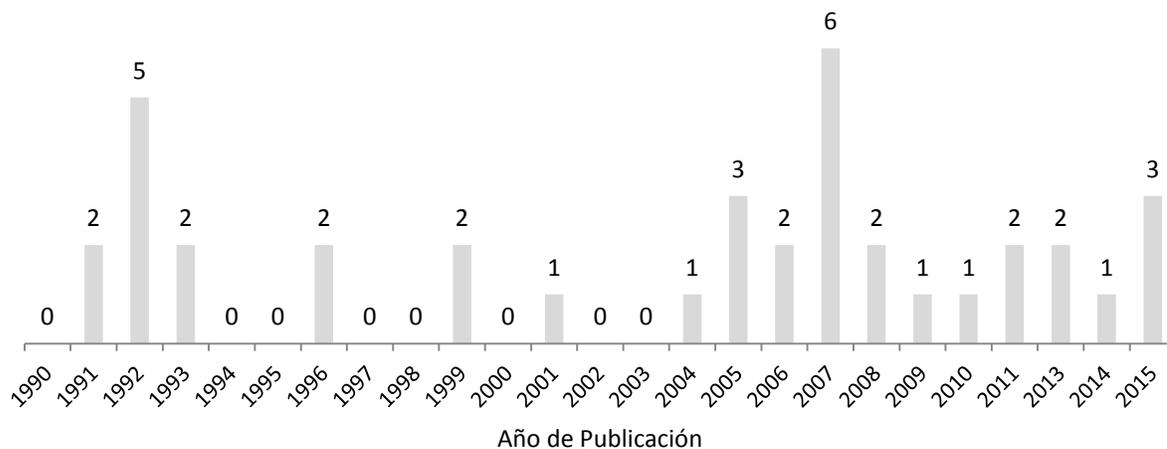


Figura 34 - Frecuencia de medidas legislativas por año de publicación.

5.3.1 Otras acciones relacionadas con la minimización del impacto de los episodios actuales y la prevención de los futuros

El análisis de los artículos identificó acciones de las autoridades de cada país, o de otras organizaciones, con impacto potencial en la prevención de intoxicaciones futuras. Se identificaron 36 acciones en siete países con intoxicaciones masivas por DEG tras 1990, en Japón, Estados Unidos, Unión Europea y organizaciones globales (Tabla 46). Se identificaron 17 acciones como respuesta a un episodio de intoxicación por DEG.

Tabla 46 - Acciones identificadas a partir del análisis de las búsquedas realizadas

País / Región	Número de acciones identificadas	Acciones en respuesta / secuencia a un episodio de intoxicación por DEG	Identificación del episodio de intoxicación relacionado
Nigeria	3	0	No aplicable
Bangladesh	1	0	No aplicable
Argentina	2	1	Argentina, 1992
Venezuela	2	1	Venezuela, 1994
India	1	1	India, 1998
Francia	2	1	Francia, 2003
China	2	2	China, 2006 y Panamá, 2006
Panamá	1	1	Panamá, 2006
Japón	1	1	Panamá, 2006
Estados Unidos	5	4	Panamá, 2006
Unión Europea	2	0	No aplicable
Global	14	5	Haití, 1995/96; diversos episodios
TOTAL	36	17	---

Las acciones más comunes fueron la publicación de recomendaciones, en su mayoría por la OMS y otras entidades internacionales (Tabla 47).

Tabla 47 – Clasificación de las acciones identificadas

Tipo de Acción	Número
Publicación de recomendaciones	13
Implementación de sistemas de farmacovigilancia	5
Acciones de educación/sensibilización	5
Grupos de trabajo	4
Refuerzo/acciones de control de calidad	4
Intención de reforma del sistema de salud	4
Retirada de comercialización	1

Las acciones identificadas se realizaron de 1992 a 2014, con mayor frecuencia en 1998 y 2007, lo que correspondía al periodo del episodio de Haití y de Panamá (Figura 35).

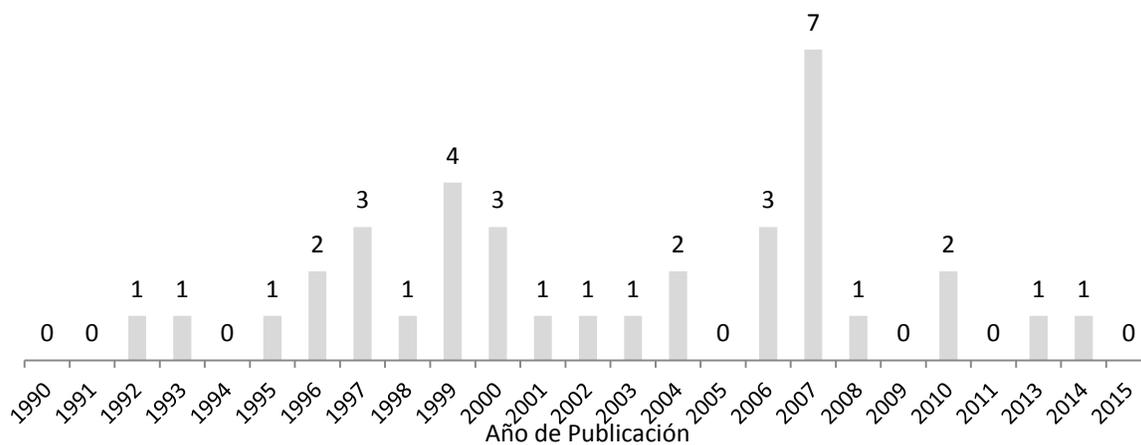


Figura 35 - Frecuencia de acciones por año de publicación

5.3.2 Revisión de las medidas legislativas y acciones por país y con impacto global

El análisis de la información disponible identificó medidas legislativas y/o acciones en ocho de los nueve países con historia de episodios de intoxicación por DEG después de 1990. Adicionalmente se describió una acción implementada en Japón como respuesta al episodio de Panamá, acciones en EEUU y en Europa. El impacto en la implementación de medidas o acciones internacionales fue evaluado por análisis de intervenciones de entidades del área de la salud, como la OMS o la PAHO, y asociaciones internacionales, lo que resultó en la identificación de 15 iniciativas (Tabla 48).

Tabla 48 – Resumen del número de medidas legislativas y acciones por país / región

País / Región	Número de medidas legislativas identificadas	Número de acciones identificadas	Total
Nigeria	5	3	8
Bangladesh	3	1	4
Argentina	5	2	7
Venezuela	0	1	1
Haití	0	0	0
India	2	1	3
Francia	0	1	1
China	2	2	4
Panamá	11	1	12
Japón	0	1	1
Estados Unidos	2	5	7
Unión Europea	7	2	9
Global	1	14	15

Las secciones siguientes resumen las publicaciones e iniciativas (medidas legislativas y/o acciones) por país/ región, con excepción de Haití, por inexistencia de información en las publicaciones o en la página web sobre medidas legislativas o acciones tras el episodio de intoxicación por DEG.

5.3.3 Revisión de las medidas legislativas y acciones en Nigeria

Se identificaron las medidas legislativas y acciones implementadas en Nigeria en ocho publicaciones y en la búsqueda manual realizada en la página web de la NAFDAC (Tabla 49).

Tabla 49 - Identificación de los artículos y de otras fuentes de información para la caracterización de las medidas y acciones de Nigeria

Primer autor / entidad	Año	Título
Barr DB ⁸⁵	2007	Identification and quantification of diethylene glycol in pharmaceuticals implicated in poisoning epidemics: an historical laboratory perspective
Garuba HA ¹⁷⁰	2009	Transparency in Nigeria's public pharmaceutical sector: perceptions from policy makers
Oshikoya KA ¹⁷¹	2010	Providing safe medicines for children in Nigeria: The impediments and remedies
Isah AO ¹⁷²	2012	Specific features of medicines safety and pharmacovigilance in Africa
Weigmann K ¹⁷³	2013	Elixirs of death
Cliff-Eribo KO ¹⁷⁴	2015	Adverse drug reactions in Nigerian children: A retrospective review of reports submitted to the Nigerian Pharmacovigilance Centre from 2005 to 2012
Ehikwe AE ¹⁷⁵	2015	Social marketing communications for check-mating sales of fake and adulterated drugs in Nigeria
Ebenezer CJ ¹⁷⁶	2015	Pharmaceutical quality and policy in Nigeria: Stakeholder perspectives and validation of the mobile authentication service
NAFDAC ¹⁷⁷	2013	Página web - National Agency for Food and Drug Administration and Control

La implementación de medidas legislativas se realizó principalmente tras el episodio de Nigeria en el año 1990, y las que tuvieron un resultado más importante fueron la implementación de una agencia reguladora en Nigeria (NAFDAC) y la definición de su reglamentación.

Más tarde, con el cambio de la dirección de la NAFDAC en 2001, se verificó una reforma de la actuación de la agencia con reflejo en acciones realizadas por esta entidad, como un refuerzo en el control de calidad, la implementación de acciones de sensibilización a la población y la creación de un centro nacional de farmacovigilancia a partir de 2004 y su incorporación a la lista de países con notificación a la OMS.

La información recogida no permitió caracterizar medidas o acciones tras el episodio de 2009. Sin embargo, un año después se implementó un programa para capacitar a los consumidores en la confirmación de calidad de los productos farmacéuticos.

En la Figura 36 se resumen las medidas legislativas y acciones identificadas para Nigeria tras el episodio de 1990 y se presenta su cronología.

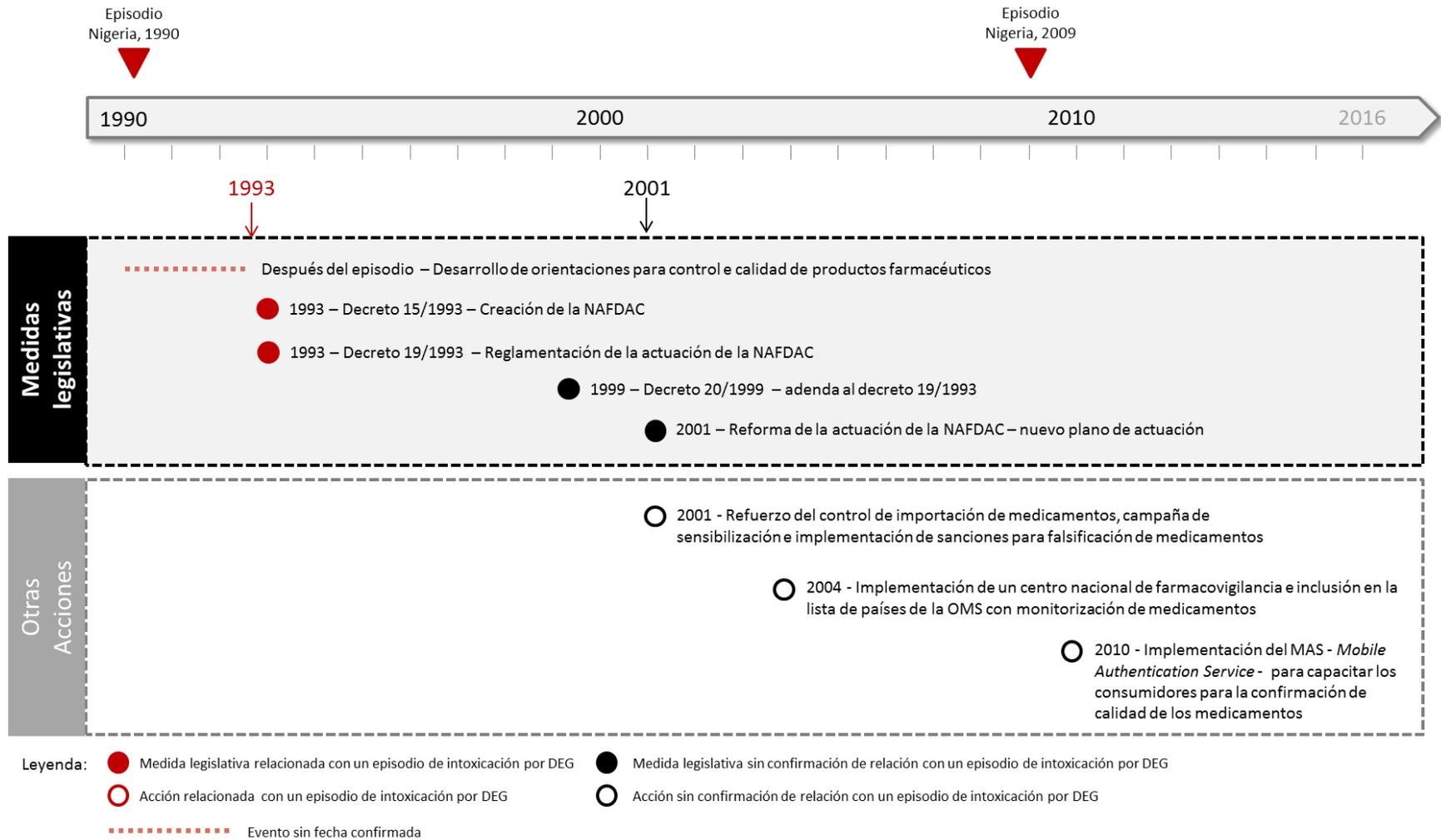


Figura 36 - Cronología de las medidas legislativas y acciones en Nigeria

5.3.4 Revisión de las medidas legislativas y acciones en Bangladesh

El análisis de las búsquedas realizadas permitió identificar tres publicaciones con referencia a medidas legislativas / acciones ocurridas en Bangladesh (Tabla 50). La navegación en la página web de la agencia reguladora (DGDA) permitió extraer información sobre medidas legislativas.

Tabla 50 - Identificación de los artículos y otras fuentes de información identificados para caracterización de las medidas y acciones de Bangladesh

Primer autor /entidad	Año	Título
Chetley A ¹⁷⁸	1993	Bangladesh: Delays for revised drug policy
Shill MC ¹⁷⁹	2011	Medication practices in Bangladesh-Roles of pharmacists at current circumstances
Helali AM ⁸³	2014	The evolving role of pharmacovigilance and drug safety: The way forward for Bangladesh
DGDA ¹⁸⁰	2013	Página web - Directorate General of Drug Administration

Leyenda: sombreado gris – artículos identificados a partir de la búsqueda manual en las páginas web de la agencia reguladora

Después del primer episodio de Bangladesh en 1990/92 se realizó una reforma del sistema de salud que tenía como uno de los objetivos incentivar los fabricantes locales a la producción de materias primas para su utilización farmacéutica (Figura 37). La reforma implementada fue bien acogida por los afectados; sin embargo, en 2005 se implementó una nueva reforma para garantizar la comercialización de medicamentos registrados y limitar la venta sin prescripción a los OTC.

En 2009 se descubrió un nuevo episodio de intoxicación por DEG. No se identificaron medidas o acciones directamente relacionadas con este episodio pero un artículo de revisión publicado en 2014 describió la intención del gobierno bangladesí en crear un sistema nacional de farmacovigilancia.⁸³

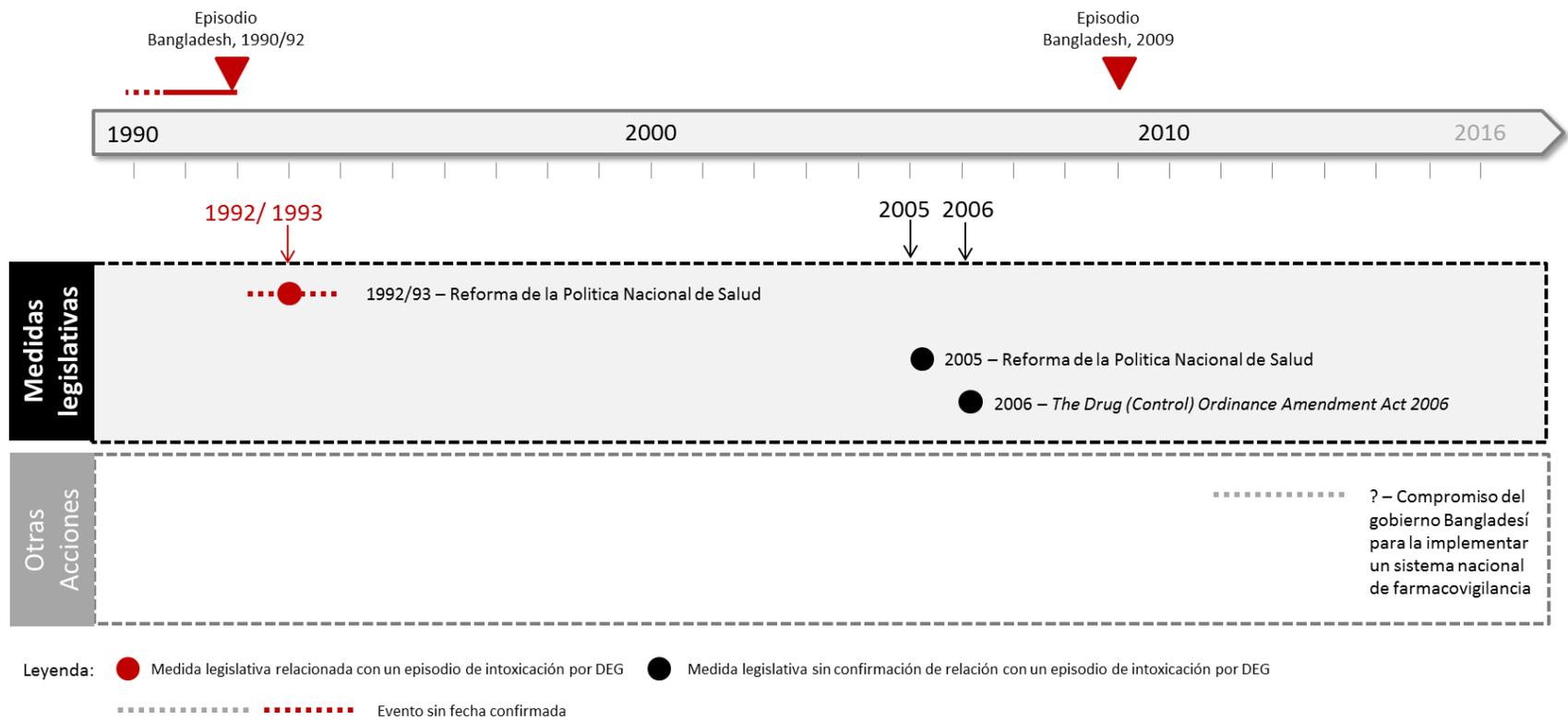


Figura 37 - Cronología de las medidas legislativas y acciones en Bangladesh

5.3.5 Revisión de las medidas legislativas y acciones en Argentina

Se identificaron cuatro publicaciones con información de medidas y acciones en Argentina y se obtuvo información sobre medidas legislativas a partir de la búsqueda manual en la página web de la ANMAT. La Tabla 51 resume las publicaciones y la identificación de la página web.

Tabla 51 - Identificación de los artículos y otras fuentes de información identificados para caracterización de las medidas y acciones de Argentina

Primer autor /entidad	Año	Título
Valsecia M ¹⁸¹	2000	Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos
Vasen F ¹⁸²	2008	Regulación tecnológica y valores sociales: un análisis del caso farmacéutico
Piola JC ¹⁰⁷	2011	Dietilenglicol y metanol: unidos por el mecanismos de toxicidad y por brotes masivos
Saracco M ¹⁸³	2014	Recomendaciones para la atención de las intoxicaciones por glicoles
ANMAT ¹⁸⁴	2013	Página web - Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)

Leyenda: sombreado gris – artículos identificados a partir de la búsqueda manual en las páginas web de la agencia reguladora

En Argentina se tomaron varias medidas legislativas tras el episodio de intoxicación por DEG de 1992 que originaron la creación de una agencia reguladora para medicamentos y alimentos y la definición de normas para registro, elaboración, prescripción y dispensación de medicamentos (Figura 38).

Tras el episodio se creó también un centro nacional de farmacovigilancia en 1993 para promover la monitorización de la seguridad de medicamentos postcomercialización. Más recientemente el ministerio de la salud publicó orientaciones para la atención en situaciones de intoxicación por glicoles en las que se detallaba el mecanismo de acción, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico

y el tratamiento. Se destacaba la aparición de intoxicaciones por glicoles asociada al consumo accidental, intencional (suicidio) o como sustituto de bebidas alcohólicas por adictos.

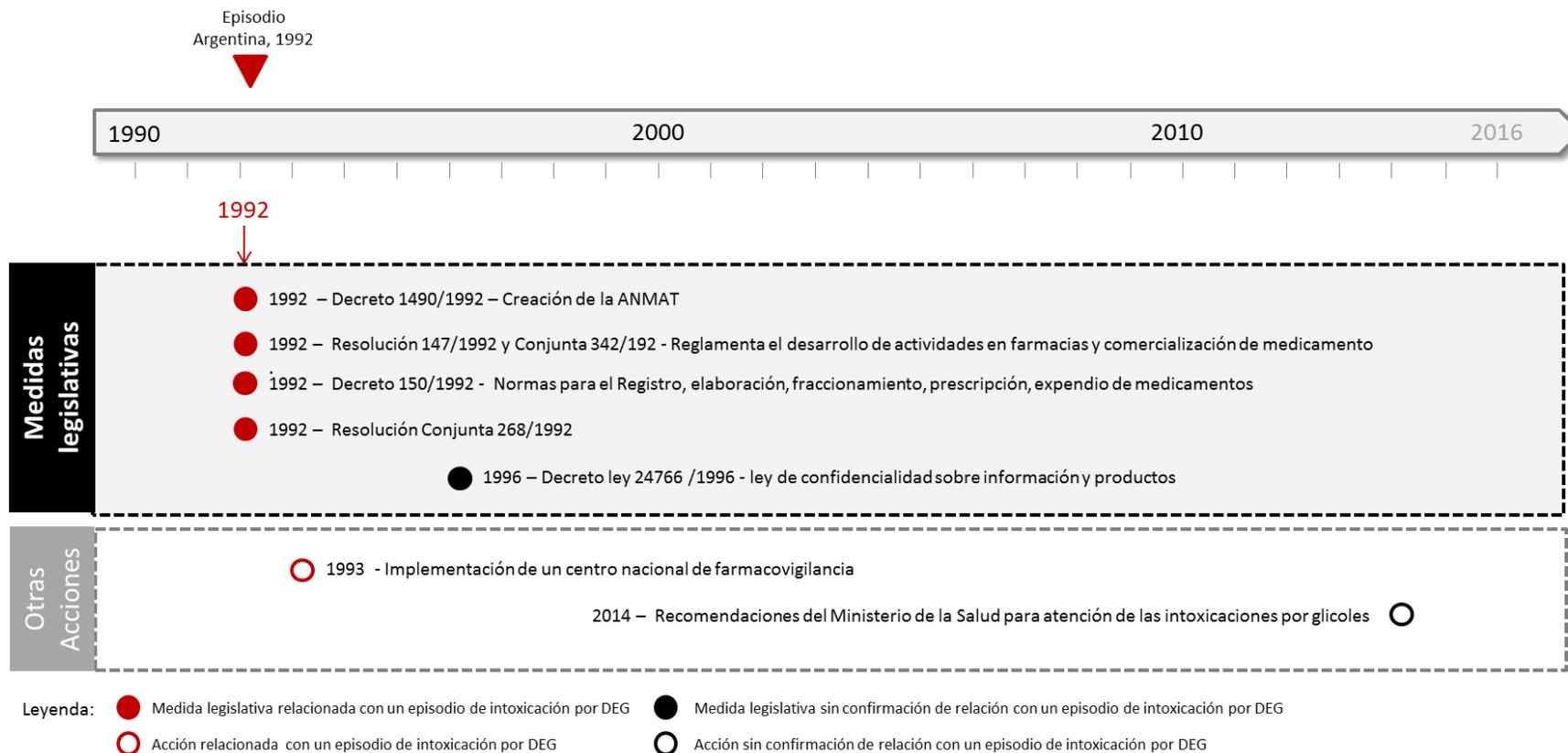


Figura 38 - Cronología de las medidas legislativas y acciones en Argentina

5.3.6 Revisión de las medidas legislativas y acciones en Venezuela

El análisis de los artículos identificados a partir de las búsquedas para los objetivos 1 y 2 no identificó ninguna medida legislativa o acciones implementadas en Venezuela. A partir de la búsqueda manual en la página web de la agencia reguladora del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”¹⁸⁵ se identificaron dos acciones, una tras el episodio y que resultó en la implementación de un centro nacional de farmacovigilancia (CENAVIF) y más recientemente la creación de una coordinación farmacéutica en la estructura del centro (Figura 39).

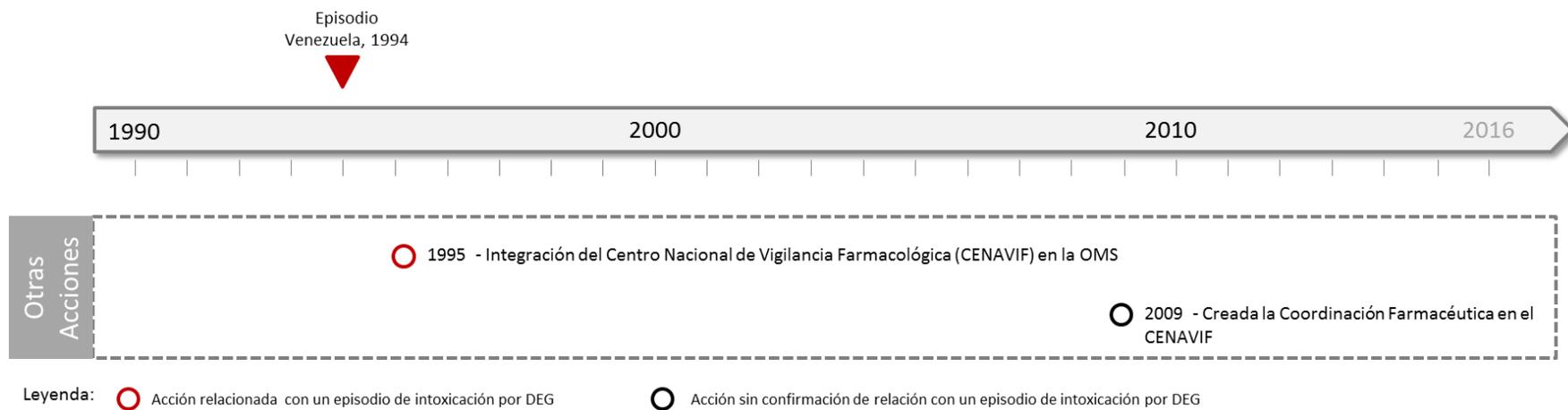


Figura 39 - Cronología de las acciones implementadas en Venezuela

5.3.7 Revisión de las medidas legislativas y acciones en India

Las búsquedas realizadas solo identificaron un artículo con referencia a acciones implementadas en India. La acción se describió en una carta al editor¹²⁸, cuyo autor era un colaborador del *Directorate General of Health Services*, con referencia a acciones del gobierno y la intención de crear un centro de farmacovigilancia, en respuesta a una publicación con la descripción de los episodios de intoxicación por DEG en India (Tabla 52).

Tabla 52 - Identificación de los artículos y otras fuentes de información identificados para caracterización de las medidas y acciones de India

Primer autor /entidad	Año	Título
Kumar A ¹²⁸	2001	Diethylene glycol poisoning in Gurgaon, Haryana, India, 1998
CDSCO ¹⁸⁶	2014	Página web - Central Drugs Standard Control Organization (CDSCO)

Leyenda: sombreado gris – artículos identificados a partir de la búsqueda manual en las páginas web de la agencia reguladora

La información de medidas legislativas se obtuvo a través de la búsqueda manual realizada en la página web de la CDSCO. Además de las adendas o nuevos documentos publicados tras el episodio de intoxicación por DEG, se encuentra disponible una versión preliminar de una adenda de 2015. En la Figura 40 se presenta la cronología de medidas y acciones implementadas.

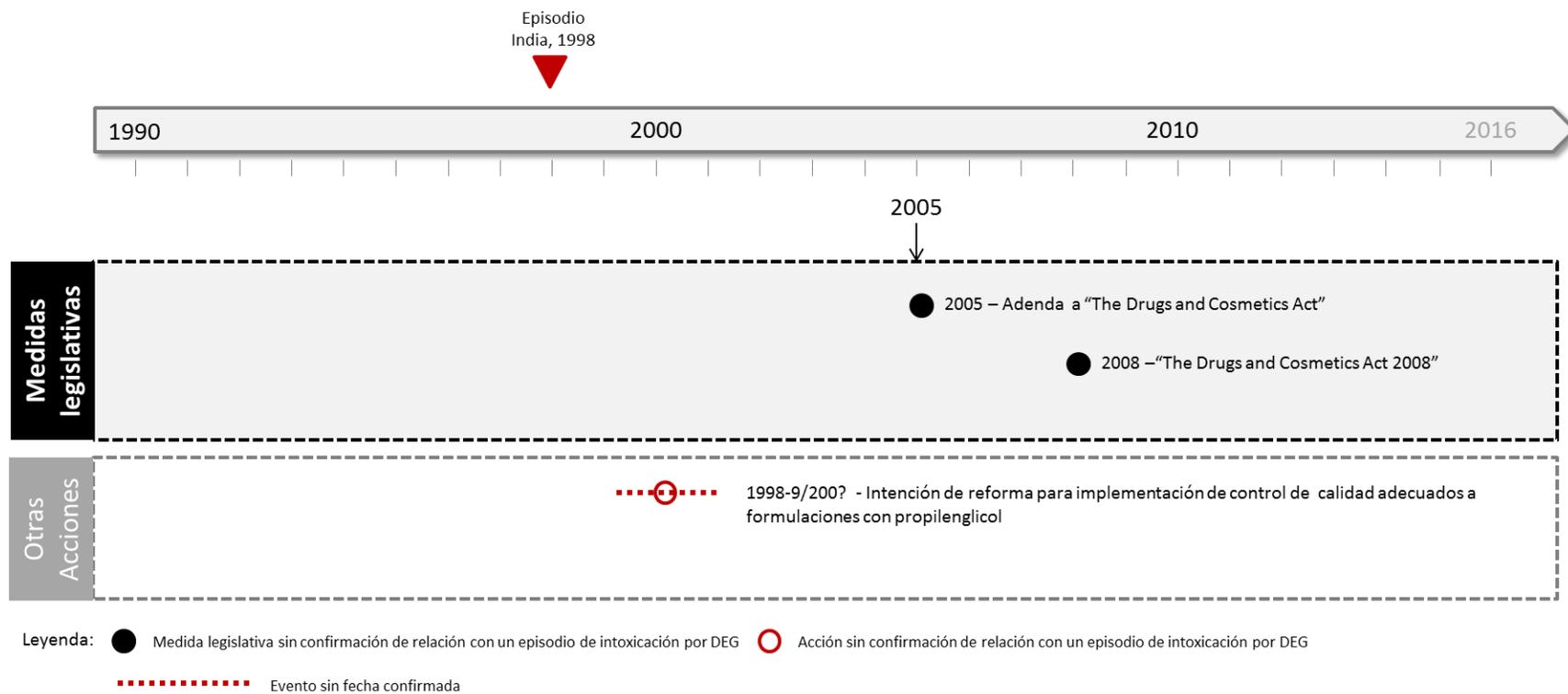


Figura 40 - Cronología de las medidas legislativas y acciones implementadas en India

5.3.8 Revisión de las medidas legislativas y acciones en Francia

Se identificó una publicación con referencia a acciones realizadas en Francia en fecha previa al episodio ocurrido en este país, pero con relevancia para la prevención de intoxicaciones debido a falsificación de medicamentos (Tabla 53). La búsqueda manual realizada en la página web de la agencia reguladora de Francia identificó las comunicaciones de esta entidad sobre la retirada de comercialización de un producto semejante al involucrado en la intoxicación, el *Urosiphon*[®].

En la Figura 41 se presenta la cronología de las acciones identificadas en relación al episodio de DEG ocurrido en Francia. No se identificaron cambios legislativos relacionados con la prevención de nuevas intoxicaciones tras la fecha del episodio de Francia. La identificación de la intoxicación y relación causal con el medicamento, así como la decisión de finalizar la comercialización de un medicamento con composición similar resultaron en un adecuado sistema de farmacovigilancia y de registro de medicamentos.

Tabla 53 - Identificación de los artículos y otras fuentes de información identificados para caracterización de las medidas y acciones de Francia

Primer autor /entidad	Año	Título
Leblanc H ¹⁸⁷	2001	Good pharmaceutical trade and distribution practices
ANSM ¹⁸⁸	2016	Página web - National Agency for the Safety of Medicine

Leyenda: sombreado gris – artículos identificados a partir de la búsqueda manual en las páginas web de la agencia reguladora

5.3.9 Revisión de las medidas legislativas y acciones en China

La información para caracterización de las medidas y acciones realizadas en China se obtuvo a través de 6 publicaciones. En la búsqueda manual realizada en la página web de la agencia reguladora de China, la CFDA,¹⁸⁹ todas las medidas legislativas identificadas se habían implementado antes del episodio de intoxicación de 2006.

Tabla 54 - Identificación de los artículos y otras fuentes de información identificados para caracterización de las medidas y acciones de China

Primer autor /entidad	Año	Título
Anónimo ¹⁹⁰	2007	Drug inspections and approvals to be tougher
Anónimo ¹⁹¹	2007	Crackdown on fake drug producers.
Jia H ¹⁹²	2007	Chinese legislation to increase drug safety
Hooker J ¹⁹³	2007	Agreement with China to regulate some drugs
Haller C ¹⁵¹	2008	Made in China
Guana X ¹⁹⁴	2012	An analysis of China's national essential medicines policy

Tras el episodio de intoxicación por DEG se promulgó una nueva ley del medicamento y se anunció un refuerzo de las acciones para promoción de seguridad de productos farmacéuticos, que implicó una inversión de \$1,7 millones y creación de 31 centros regionales para vigilancia de efectos adversos.¹⁵¹ En el mismo año, e influenciado por el episodio de Panamá, China y EEUU firmaron un acuerdo con el compromiso de la primera para el refuerzo del control de seguridad (Figura 42).¹⁹³

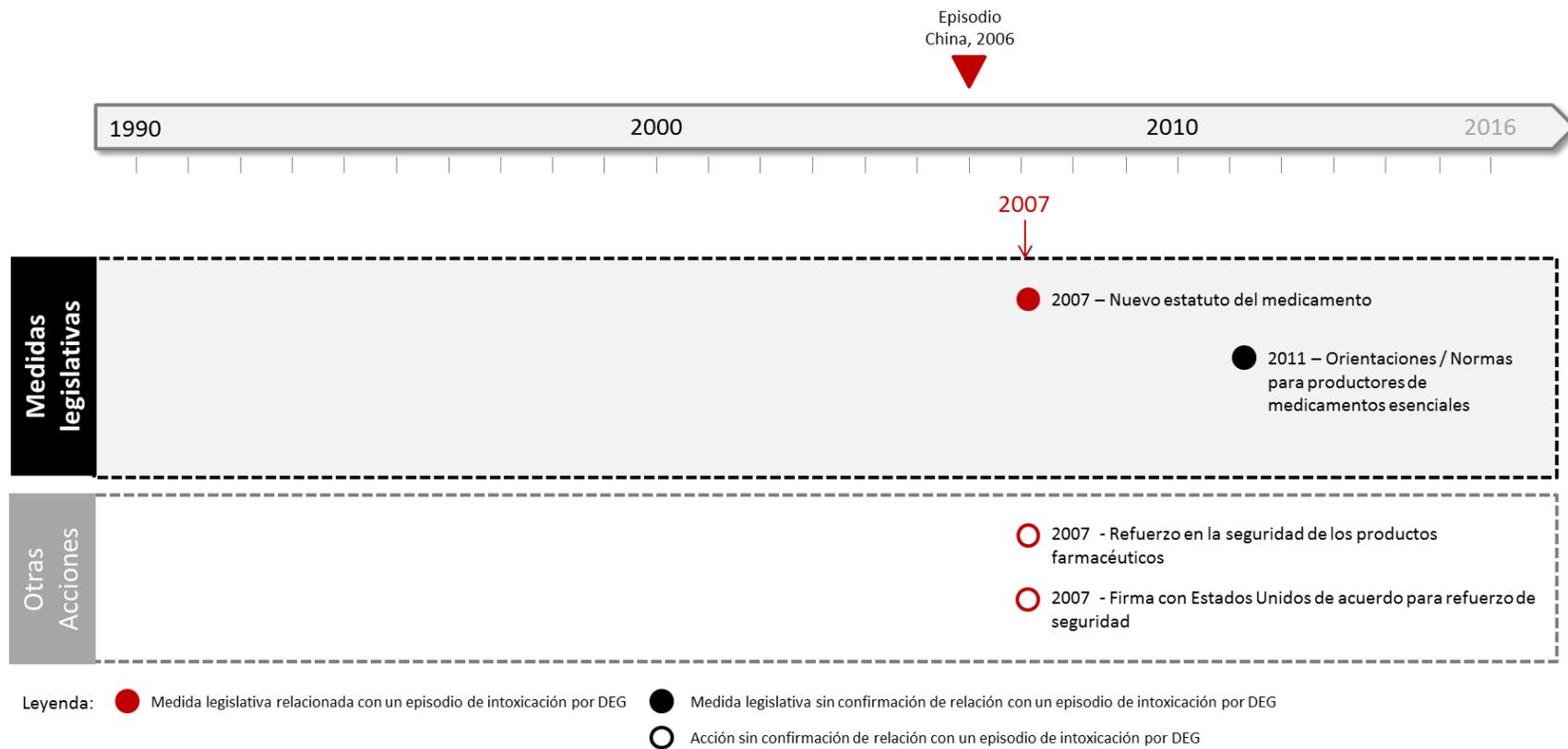


Figura 42 - Cronología de las medidas y acciones implementadas en China

5.3.10 Revisión de las medidas legislativas y acciones en Panamá

La descripción de medidas legislativas y acciones implementadas en Panamá se obtuvieron a partir de 21 publicaciones (Tabla 55): 2 de la búsqueda por palabras clave en la página web de la agencia reguladora (Dirección Nacional de Farmacia y Drogas) y 19 de las búsquedas del objetivo 1 e 2. El tipo de artículo más común fue el periodístico (n=11).

La búsqueda manual en la página web de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas no identificó información adicional de medidas o acciones.¹⁹⁵

Tabla 55 - Identificación de los artículos y otras fuentes de información identificados para caracterización de las medidas y acciones de Panamá

Primer autor /entidad	Año	Título
Pinzón KL ¹⁹⁶	2001	Se dividen las tareas asignadas por Torrijos
Mojica Y ¹⁹⁷	2006	Se dividen las tareas asignadas por Torrijos
Cañas M ¹⁴⁷	2007	Intoxicación con medicamentos en Panamá: Otra vez el dietilenglicol y crisis sanitaria
Álvarez-Falconí PP ¹⁹⁸	2007	Decisiones en reacciones adversas a medicamentos, intoxicaciones y respuestas inesperadas de productos naturales como problema de salud pública
de León J ¹⁹⁹	2007	Crecen inquietudes sobre la unificación
Gil EM ²⁰⁰	2007	Proveedores critican nuevas reglas
Batista JL ²⁰¹	2007	Nueva reglamentación sobre dietilene glycol
Molina UC ²⁰²	2007	Acuerdan metodología y rechazan discutir el Anas
Holder K ²⁰³	2009	Una tragedia por incumplir la ley
Benjamin AT ²⁰⁴	2009	Indignación por incumplimiento del Gobierno

Primer autor /entidad	Año	Título
Carrera RD ²⁰⁵	2009	Ahora le toca al pueblo defender su salud
Ríos VC ²⁰⁶	2010	Ministro de Salud defiende reformas a ley de medicamentos
Carrera RD ²⁰⁷	2011	Peligrosa regulación de medicamentos
Anónimo ²⁰⁸	2013	Piden mayor consulta para el nuevo 'Código Sanitario'
Anónimo ²⁰⁹	2014	Asamblea evalúa proyecto de ley que beneficiará a víctimas de dietilenglicol
Anónimo ²¹⁰	2014	Modificarán ley sobre derechos de víctimas del dietilene glycol
Anónimo ²¹¹	2015	Más derechos a Justicia brindan a víctimas del jarabe dietilenglicol
Gustavo A ²¹²	2015	Asamblea aprueba beneficios para afectados por dietilene glycol.
Anónimo ²¹³	2015	Presidente sancionó ley que da pensiones a afectados con dietilenglicol.
Anónimo ²¹⁴	2013	Presidente Martinelli entrega pensión alimenticia a afectados con el diatilenglicol.
Anónimo ²¹⁵	2010	Reformas a la ley 1 pondrá fin a desabastecimiento de medicamentos.

Se identificaron 11 medidas legislativas y una acción tras 2006 (Figura 43). La mayoría de las medidas fueron una respuesta al episodio de Panamá, siendo las más destacadas la obligación de análisis de DEG en sustancias que contengan glicerina, sorbitol o propilenglicol y la aprobación de decretos ley para la protección del consumidor. Se identificaron 5 medidas legislativas con el objetivo de cambiar la legislación para protección de las víctimas de intoxicación, incluyendo criterios de identificación de intoxicados, derechos y apoyos financieros y clínicos. Tras el episodio se inició el debate sobre la ley aplicable (ley 1/2001) y el gobierno comunicó la intención de implementar una reforma del sistema de salud (Figura 44).

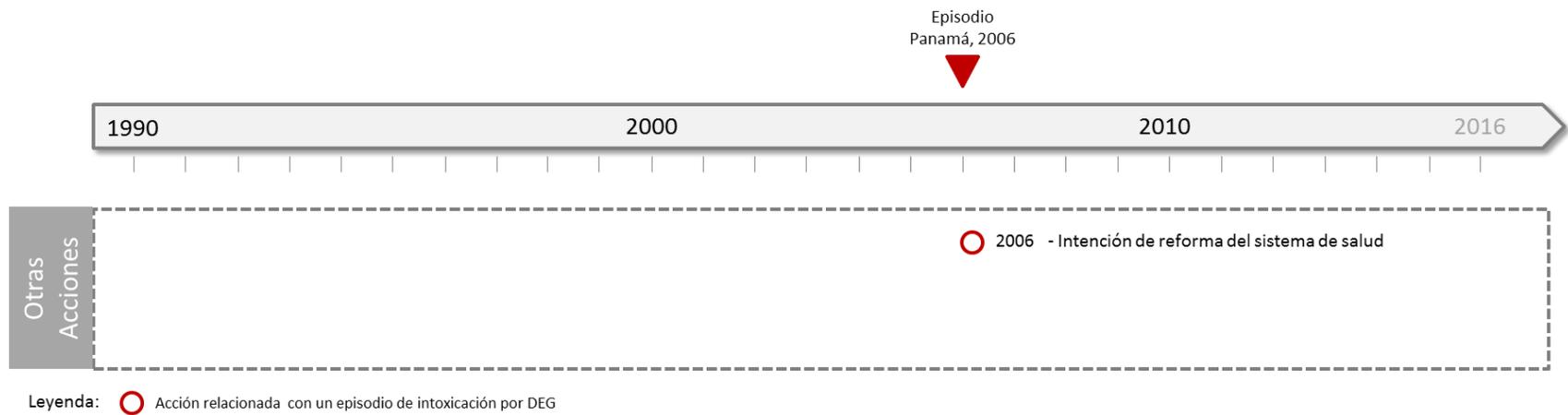


Figura 44 - Cronología de las acciones implementadas en Panamá

5.3.11 Revisión de las medidas legislativas y acciones en Estados Unidos

Para EEUU se seleccionaron 11 artículos con indicación de medidas legislativas y otras acciones entre 1990 y 2016, a partir de las publicaciones de las búsquedas para el objetivo 1 y 2 (Tabla 56).

Tabla 56 - Identificación de los artículos y otras fuentes de información identificados para caracterización de las medidas y acciones de EEUU

Primer autor /entidad	Año	Título
Osterberg RE ²¹⁶	2003	Toxicity of excipients—A Food and Drug Administration perspective
Peek R ²¹⁷	2007	FDA issues statement on diethylene glycol and melamine food contamination
FDA ²¹⁸	2007	Guidance for industry on testing of glycerin for diethylene glycol.
Wade J ¹⁴⁹	2007	The bittersweet poison in the prescription drug supply chain
Bush L ²¹⁹	2007	Learning from the diethylene glycol tragedies
Hooker J ¹⁹³	2007	Agreement with China to regulate some drugs
Schier JG ⁷⁷	2009	Medication-associated diethylene glycol mass poisoning: a review and discussion on the origin of contamination
Sheehan C ²²⁰	2010	Tools to ensure safe medicines: new monograph tests in USP-NF
Brown CA ¹²²	2010	Food and pharmaceuticals. Lessons learned from global contaminations with melamine/cyanuric acid and diethylene glycol
DeStefano A ²²¹	2010	Adulteration and contamination awareness
Weigmann K ¹⁷³	2013	Elixirs of death

Las medidas y acciones en EEUU fueron mayoritariamente influenciadas por el episodio de Panamá e incluyeron la implementación de orientaciones para análisis obligatorio de DEG en glicerina y propilenglicol pero también el desarrollo de acciones de sensibilización sobre intoxicaciones con glicoles (Figura 45). En 2011 se publicaron además normas específicas para la correcta fabricación de las materias primas para excipientes.

Las entidades de EEUU contribuyeron significativamente en las investigaciones de Panamá, así como el trabajo periodístico realizado por el periodista del *New York Times* en la identificación del origen de la contaminación.¹⁹³ Tras las investigaciones y los contactos con el país de origen de la glicerina contaminada (China), estos dos países firmaron un acuerdo con el compromiso de China en mejorar la seguridad de sus productos farmacéuticos.

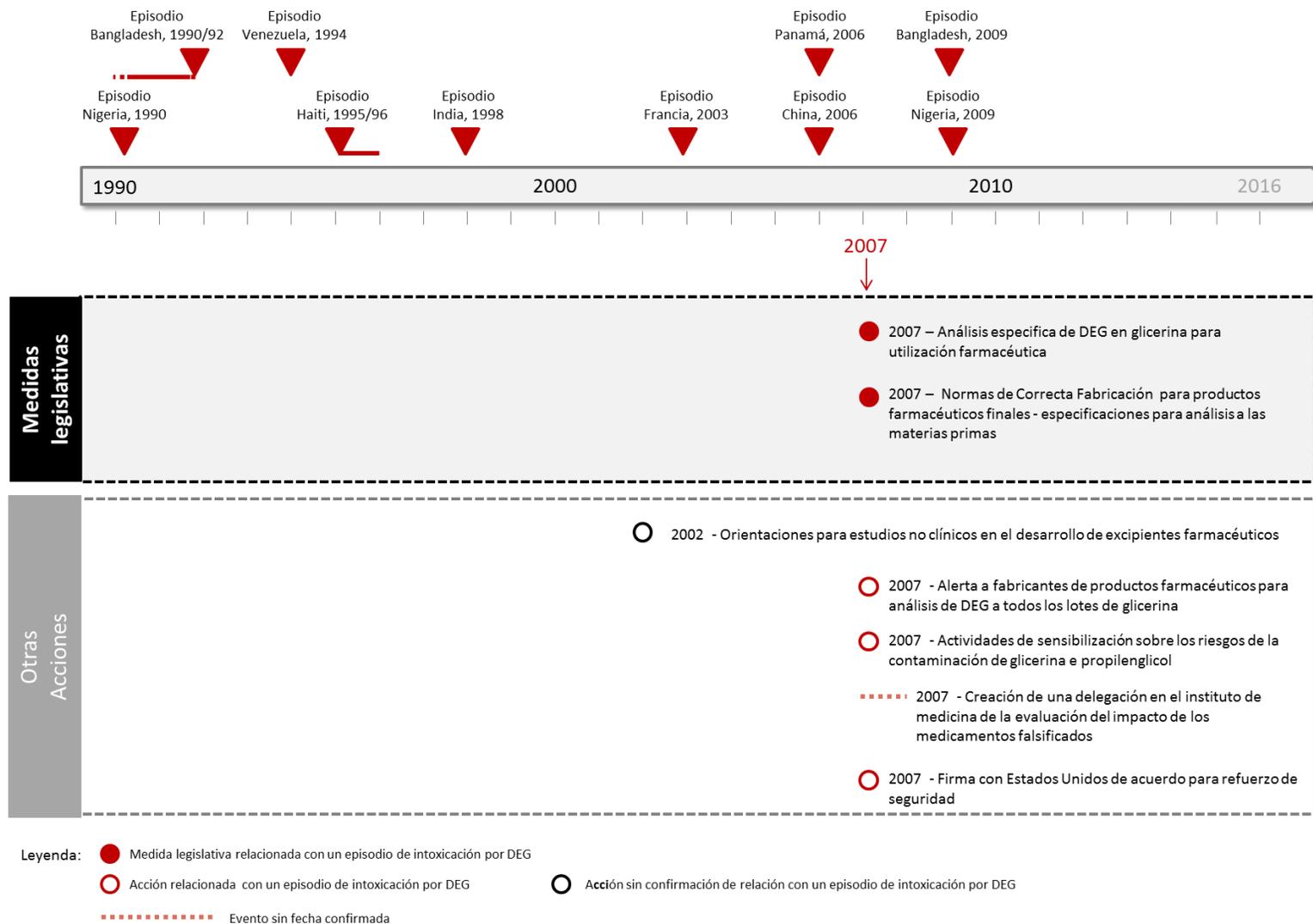


Figura 45 - Cronología de las medidas y acciones implementadas en EEUU

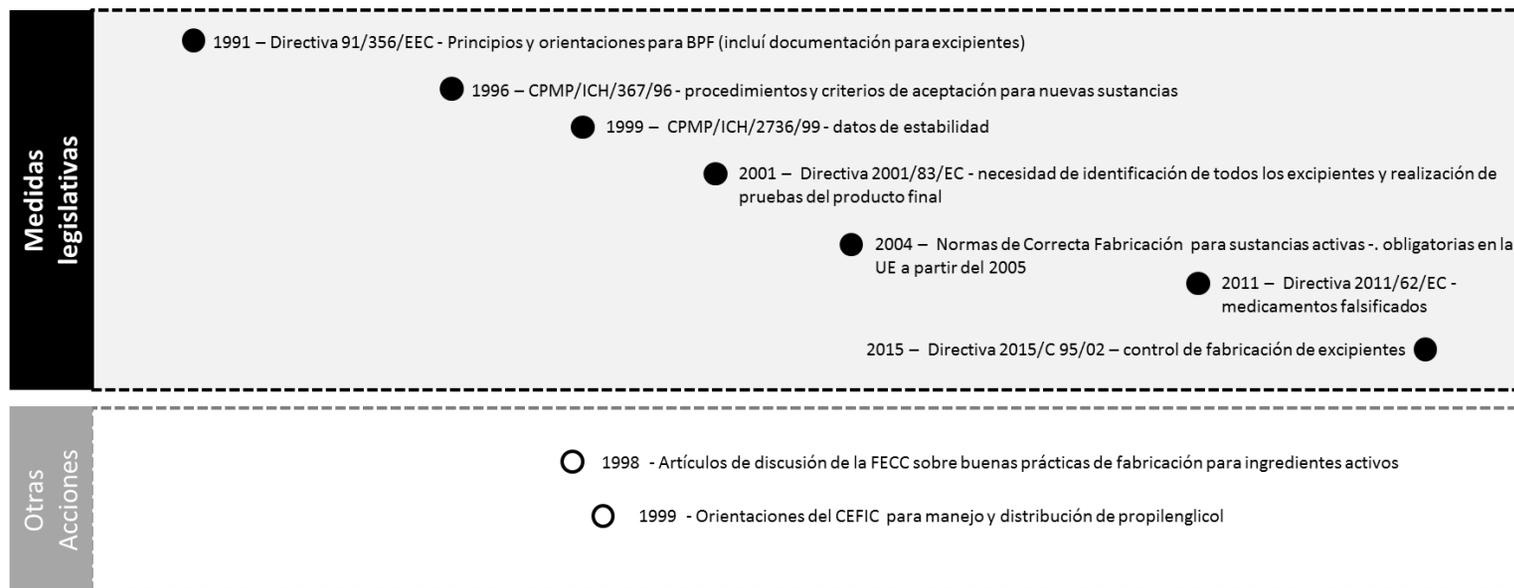
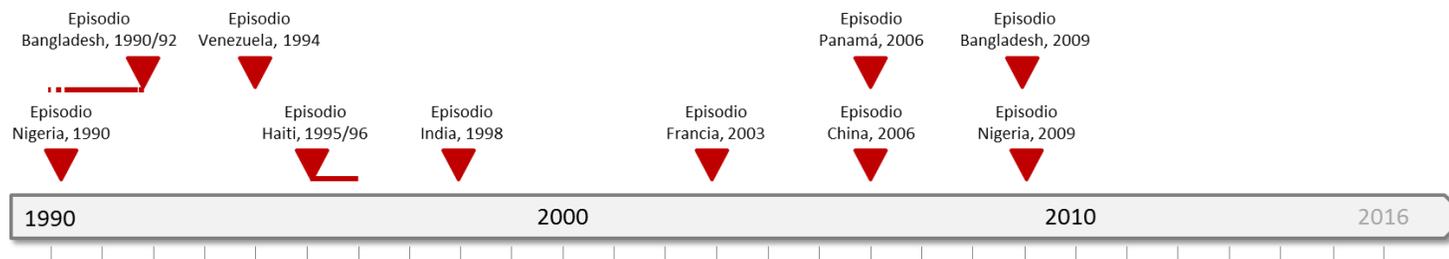
5.3.12 Revisión de las medidas legislativas y acciones en Europa

Las medidas legislativas y acciones implementadas en Europa se describieron en cuatro publicaciones (Tabla 57).

Tabla 57 - Identificación de los artículos y otras fuentes de información identificados para caracterización de las medidas y acciones de Europa

Primer autor / entidad	Año	Título
Leblanc H ¹⁸⁷	2001	Good pharmaceutical trade and distribution practices
Villax G ²²²	2006	GMP compliance of APIs—Finally!
Kumar D ²²³	2013	Pharmaceutical excipients: global regulatory issues.
Milek F ²²⁴	2014	Supply-chain security of pharmaceutical starting materials.

Las medidas legislativas implementadas a lo largo de los últimos veinticinco años no mostraron una relación directa con los episodios de intoxicación por DEG descritos en esta tesis. Sin embargo, el tipo de alteraciones, con especificaciones de registro/aprobación de nuevas sustancia o relativas a excipientes, responden a las necesidades y dificultades de la prevención de falsificación de medicamentos. Además de la publicación por la Agencia Europea, se publicaron orientaciones y opiniones de organizaciones profesionales sobre la correcta fabricación de materia prima para productos farmacéuticos. En la Figura 46 se presenta la cronología de las medidas y acciones en Europa.



Leyenda: ● Medida legislativa sin confirmación de relación con un episodio de intoxicación por DEG
○ Acción sin confirmación de relación con un episodio de intoxicación por DEG

Figura 46 - Cronología de las medidas y acciones implementadas en Europa

5.3.13 Revisión de las medidas legislativas y acciones globales

Las medidas y acciones globales implementadas en el periodo correspondiente a los episodios estudiados se describieron en 15 publicaciones (Tabla 58). Se identificaron 14 acciones y una medida, en su mayoría de autoría directa por la OMS (n=9) o en colaboración con otras entidades (n=2). Las demás acciones fueron implementadas por el IPEC (n=2), la FDA (n=1) y la ICH (n=1).

Tabla 58 - Identificación de los artículos y otras fuentes de información identificados para caracterización de las medidas y acciones implementadas por entidades con impacto global

Primer autor /entidad	Año	Título
Wise J ²²⁵	1997	WHO criticised for ignoring drug dumping.
O'Brien KL ¹¹⁶	1998	Epidemic of pediatric deaths from acute renal failure caused by diethylene glycol poisoning. Acute Renal Failure Investigation Team.
Griffin JP ¹¹⁸	1998	Editorial 2. Diethylene glycol poisoning associated with paracetamol liquid formulations.
Pierce G ¹¹⁹	1998	Glycerol contaminated with diethylene glycol.
Junod SW ¹²⁰	2000	Diethylene glycol deaths in Haiti.
Leblanc H ¹⁸⁷	2001	Good pharmaceutical trade and distribution practices
Burns W ²²⁶	2007	Counterfeit drugs kill! IMPACT -- International Medical Products Anti-Counterfeiting Task Force
Bush L ²¹⁹	2007	Learning from the diethylene glycol tragedies.
Schier JG ⁷⁷	2009	Medication-associated diethylene glycol mass poisoning: a review and discussion on the origin of contamination
CDC ¹⁶⁶	2009	Fatal poisoning among young children from diethylene glycol-contaminated acetaminophen - Nigeria, 2008-2009.
Piola JC ¹⁰⁷	2011	Dietilenglicol y metanol: unidos por el mecanismos de toxicidad y por brotes masivos

Primer autor /entidad	Año	Título
Ravinetto RM ²²⁷	2012	Poor-quality medical products: time to address substandards, not only counterfeits
Weigmann K ¹⁷³	2013	Elixirs of death
Milek F ²²⁴	2014	Supply-chain security of pharmaceutical starting materials.
Yadav S ²²⁸	2015	Counterfeit drugs: problem of developing and developed countries

Considerando el carácter no legislador de este tipo de entidades, solo se verificó una medida clasificada como legislativa, la alteración de la Farmacopea Internacional con la inclusión de una nueva monografía sobre producción y seguridad de preparaciones líquidas. La alteración fue realizada en el año 2008 tras el episodio de Panamá (Figura 47).

El periodo con mayor número de acciones implementadas fue tras el episodio de Haití, resultando en la publicación de orientaciones de la OMS para determinación de DEG en glicerina y propilenglicol y la implementación de un grupo de trabajo (IMPACT) sobre medicamentos falsificados, las dos en 1996. El año siguiente la FDA y el IPEC publicaron recomendaciones sobre la producción y exportación de materia prima para excipientes, y la OMS incluyó en su estructura organizacional un coordinador para control de calidad de medicamentos. Las primeras normas de correcta fabricación exclusivas para excipientes fueron publicadas en 2007 por el IPEC. La Figura 48 presenta la cronología de las acciones implementadas, entidad responsable y relación conocida con episodios de intoxicación por DEG.

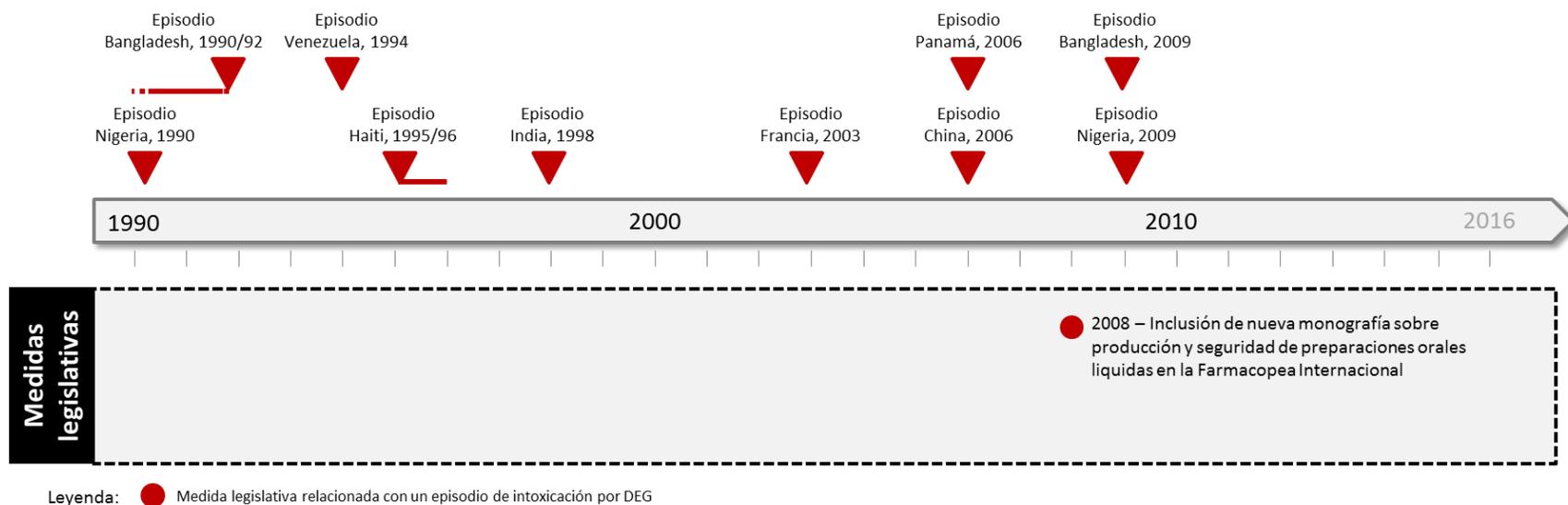


Figura 47 - Cronología de las medidas implementadas por organizaciones con impacto global

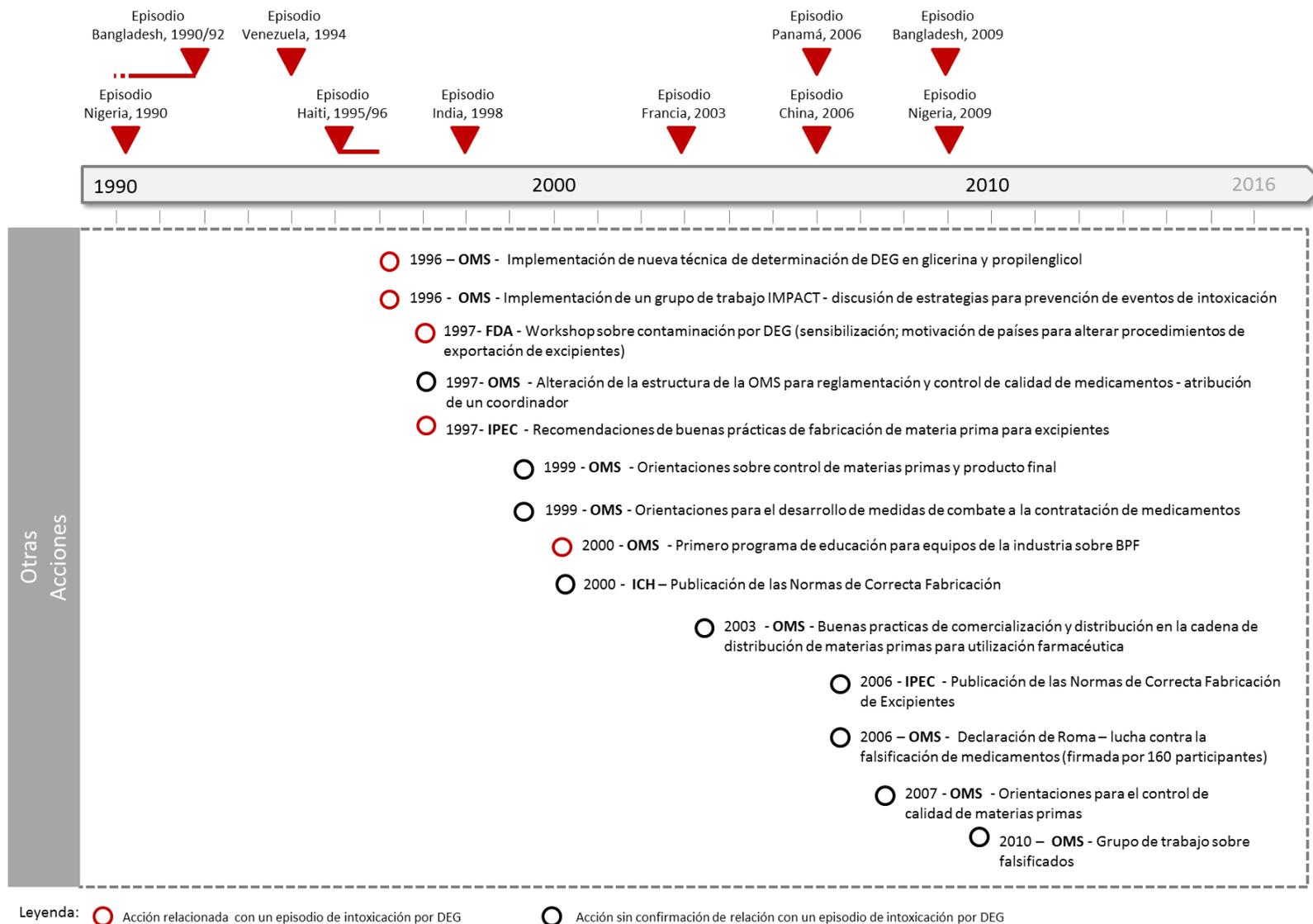


Figura 48 - Cronología de las acciones implementadas por organizaciones con impacto global

5.3.14 Relación entre medidas legislativas y episodios de intoxicación por DEG

Globalmente, para todos los países en los que se identificaron medidas legislativas u otras acciones se verificó el impacto del episodio del propio país en las iniciativas implementadas. El episodio con más impacto identificado en medidas en otros países fue el de Panamá, con consecuencias en EEUU, Europa, Japón e India. El episodio de Haití fue el que tuvo más impacto en las acciones globales de la OMS y la IPEC. En la Figura 49 se representan las interacciones entre cada episodio y país en la definición de medidas legislativas y/o otras acciones. Debe destacarse que, para Nigeria y Bangladesh, el impacto se relacionó con los episodios de 1990. No se identificaron acciones o medidas tras los episodios de 2009 en estos dos países.

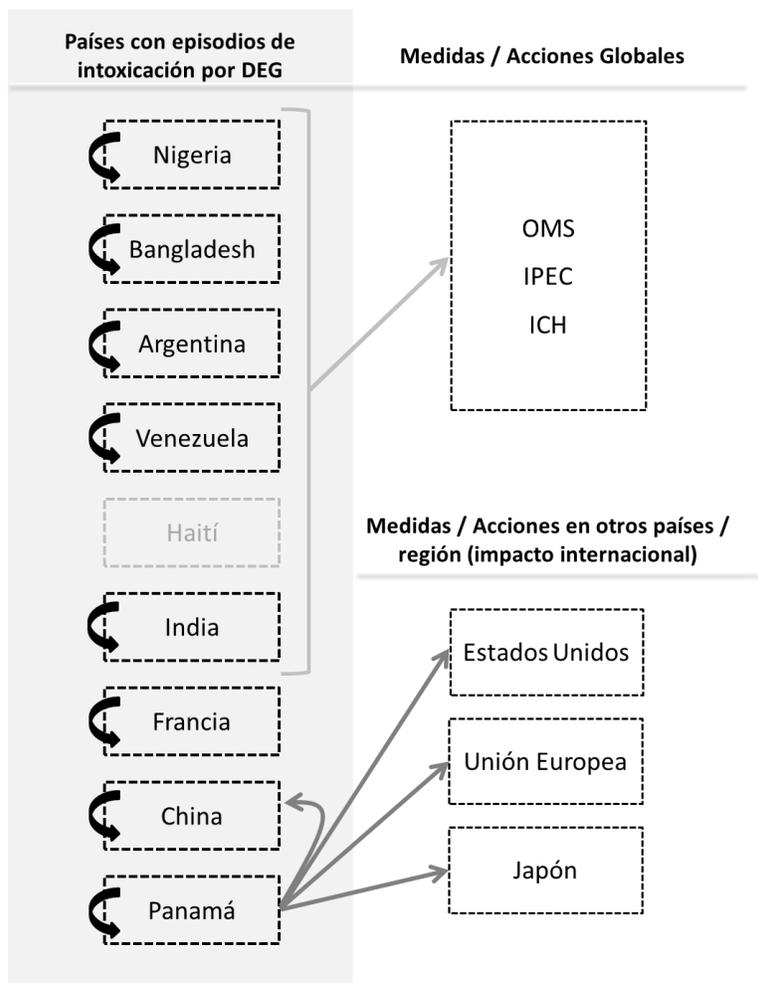


Figura 49 – Impacto de los episodios de intoxicación por DEG en la implementación de medidas legislativas y/o acciones

6. DISCUSIÓN

6.1. Aspectos Generales

La falsificación de productos farmacéuticos es un problema global con mayor expresión en los países en vías de desarrollo pero que también afecta a los desarrollados. Desde la implementación del programa de vigilancia de la OMS de estímulo a la notificación de incidentes relacionados con productos médicos de calidad subestándar en 2013, se han realizado 920 notificaciones relativas a productos falsos, de etiquetado engañoso, falsificados o de imitación, denominados globalmente SSFFC (*Substandard, Spurious, Falsely Labelled, Falsified and Counterfeit*).²²⁹ Se calcula que la falsificación de medicamentos fue un negocio estimado de \$75.000 millones en 2010, con un crecimiento del 90% en el periodo de los últimos 5 años.²³⁰

Los medicamentos falsificados tienen impacto significativo en la salud pública por el riesgo de intoxicaciones, el subtratamiento con la progresión de la enfermedad, el fallecimiento, los errores en el tratamiento o el desarrollo de resistencias.²²⁶ Por su impacto sanitario y social, la falsificación constituye una de las prioridades de la OMS y de otras entidades sanitarias.¹⁵⁵

Se estima que, en su mayoría, los incidentes asociados a falsificaciones ocurren en países en vías de desarrollo.²³¹ Los datos de notificaciones a la OMS realizadas entre 1982 y 1999 indicaban que el 77% sucedieron en países de renta media a baja.²³² Sin embargo, también se han descrito incidentes en países desarrollados con sistemas reglamentarios más robustos, como recientemente el caso de la comercialización del anticuerpo monoclonal bevacizumab (Avastin®) falsificado en EEUU.²³³

La identificación de productos falsificados y la definición de normas contra su producción es una tarea de difícil implementación y ejecución. Además de su multiplicidad de causas (materia prima utilizada, calidad y cantidad de productos utilizados, métodos y ambiente de producción), las diversas etapas de producción y distribución, así como los múltiples intervinientes, incrementan el riesgo de incumplimiento de las normas de correcta fabricación y la probabilidad de alteración intencional. De hecho, la globalización de la comercialización de productos farmacéuticos y la creciente complejidad de las cadenas de fabricación y distribución de productos finales y de

materias primas para excipientes y principios activos ha facilitado el crecimiento de medicamentos falsificados en los últimos años, a pesar de las iniciativas globales y de la definición de medidas reglamentarias más robustas y estrictas.¹⁷³

El análisis de la bibliografía confirmó la implementación de medidas con impacto muy significativo en la producción y comercialización de medicamentos en los últimos cien años. A pesar de que más recientemente los cambios se han asociado a la necesidad de la armonización legislativa, las medidas de mayor repercusión en el control de calidad se tomaron como respuesta a eventos trágicos asociados al empleo de medicamentos, como la intoxicación por sulfanilamida con DEG en EEUU (1937) y la teratogenia asociada a talidomida en Europa en la década de 1960. A lo largo de últimos 25 años, otros episodios debidos a la utilización de DEG en productos de uso medicinal han supuesto cambios reglamentarios significativos en los países involucrados, como la creación de las agencias reguladoras en Nigeria o Venezuela, las modificaciones en las políticas de salud de Panamá o Bangladesh, o medidas implementadas por organizaciones internacionales (OMS).

Pese a todo ello, en el periodo de estudio de la presente tesis (1990-2015) se registraron 12 episodios de intoxicación masiva por DEG asociados a productos de uso medicinal, a pesar de su conocida toxicidad y la introducción de cambios legislativos dirigidos a incrementar el control de calidad. No obstante, incluso en países en que un primer episodio condujo a la creación de agencias de control o cambios en las políticas de salud (Nigeria y Bangladesh), se dieron nuevos episodios de intoxicación por el mismo compuesto.

Estos episodios contribuyeron a la hipótesis de este trabajo, la cual establecía que las normativas implementadas para el control de calidad de medicamentos no estaban adaptadas a las necesidades y las prácticas, en especial en países en vías de desarrollo, y podían ser insuficientes. Para explorarla se definieron tres objetivos: la revisión de las medidas legislativas implementadas tras los episodios de intoxicación por DEG y su eficacia en prevenir la aparición de nuevos episodios; la determinación de las características socio-epidemiológicas de las principales intoxicaciones masivas después de 1990; y el análisis de su repercusión en la prensa general escrita.

6.2. Análisis de resultados

Con excepción de Francia, los episodios identificados en este trabajo presentan el entorno económico y social del país como característica común. De hecho, la mayoría de episodios se produjeron en países en vías de desarrollo con indicadores de baja esperanza de vida, elevada mortalidad infantil y baja inversión en salud, tanto en la fecha de aparición del episodio como en la actualidad.^{234,235}

Los acontecimientos relacionados con el episodio de Francia reflejan el impacto de un sistema eficaz de control del circuito del medicamento, encuadrado en un entorno con entidades reglamentarias constituidas, con recursos adecuados y un completo alineamiento con las normas internacionales. El episodio de Francia no estuvo relacionado con fallos en el circuito de medicamento sino con el incumplimiento de la posología recomendada del medicamento y se detectó a través de un sistema de farmacovigilancia eficaz. Así mismo, su aparición ha impulsado la actuación de las autoridades con la búsqueda de alternativas de excipientes y/o formulaciones para el medicamento involucrado, las alertas a las farmacias y la monitorización de otros medicamentos con composición similar en una primera fase y con la retirada inmediata de la medicación en una segunda.

En el otro lado se encuentran el resto de los episodios que representan una realidad muy distinta. La falsificación de excipientes y el incumplimiento de normas de correcta fabricación estuvieron presentes a lo largo de todo el circuito del medicamento con efectos devastadores a consecuencia de errores y negligencias sucesivos tanto nacionales como internacionales. La existencia conjunta de lagunas en el sistema reglamentario de los países implicados, pero también en el ámbito internacional, llevó a la identificación de diferentes puntos críticos, desde la detección de los episodios de intoxicación, los errores que los originaron o potenciaron, las medidas de prevención, las medidas legislativas y el impacto en los medios de comunicación.

6.2.1 Detección de los episodios de intoxicación

Con excepción del episodio de Francia, las investigaciones se iniciaron tras la identificación de un incremento del número de casos de IRA de causa desconocida o de muertes por IRA en una o varias unidades de salud. La identificación del agente se realizó, en la mayoría de los episodios, tras investigaciones epidemiológicas con estudios de casos y controles o tras la revisión de las historias clínicas y la identificación de elementos comunes en los pacientes involucrados. En algunos episodios no transcurrió más de una semana desde el inicio de la investigación hasta la identificación del agente tóxico. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones el tiempo transcurrido entre el primer caso y el inicio de las investigaciones fue muy superior, en el orden de meses y en el primer caso de Bangladesh tardó incluso más de 2 años.

Varios factores podrían haber influenciado el inicio y el curso de las investigaciones. Entre los que contribuyeron al retraso en la identificación de la epidemia o del agente tóxico pueden citarse la inexistencia de programas adecuados de farmacovigilancia, la inexistencia de registros adecuados de información de los pacientes que permitiese una monitorización y evaluación de la historia de los pacientes, el entorno de la administración del medicamento, la dispersión de la medicación, el bajo nivel de alerta de los profesionales salud y las autoridades sanitarias para situaciones clínicas con el caso de intoxicación por medicamentos o el bajo conocimiento por parte de la población.

De hecho, la semiología previa al desarrollo de la IRA (como los síntomas gastrointestinales) no motivó la investigación en ningún caso. La inespecificidad de la semiología asociada a la intoxicación por DEG y su confusión con otras enfermedades comunes, como gastroenteritis o infecciones virales, parecieron influenciar el inicio de las investigaciones y el curso de las mismas, lo que resultó en un retraso en la identificación de la epidemia. Asimismo, el desconocimiento de la población sobre la gravedad de los síntomas y la necesidad de la observación médica contribuyeron al retraso en la evaluación de los pacientes y al inicio del tratamiento específico.

El desconocimiento de la población sobre los efectos nocivos de la medicación falsificada dificulta la alerta y la identificación de una situación con necesidad de atención médica. Este hecho fue incluso identificado por las autoridades de Nigeria al reconocer la relevancia de la información y educación de la población en la prevención y minimización de intoxicaciones tras utilización de

productos de uso medicinal falsificados. Entre las medidas implementadas en este país, se dispone desde el año 2010 de una aplicación móvil-mensaje de texto (MAS - *Mobile Authentication Service*) que permite la confirmación del código de la medicación a los consumidores.¹⁷⁶ Este servicio permite enviar un mensaje gratuito con el código del producto que emite un mensaje con confirmación de falsificación o producto genuino.²³⁶ A principios de julio de 2014 se reforzó la implementación del MAS con una atención especial sobre los antibióticos y los antipalúdicos, lo que supuso el cierre de más de 50 farmacias por la comercialización de productos no registrados. Sin embargo, a pesar del impacto positivo que pueden tener iniciativas dirigidas a la población, no se identificaron acciones adicionales en Nigeria ni en otros países, a pesar de que ello sugería un camino de actuación para la prevención de episodios futuros de intoxicación por DEG o por otros medicamentos falsificados.

En el proceso de análisis de los episodios estudiados fue igualmente importante la relevancia del conocimiento previo sobre las características y el desarrollo clínico de una intoxicación por DEG. De hecho, en los episodios con contribución de investigadores con experiencia previa en tales intoxicaciones, la orientación de la investigación contribuyó de forma significativa en el éxito de la investigación y en la identificación del agente causal en un periodo más corto. En Haití, Panamá y Nigeria (2009), la participación del equipo del CDC en las investigaciones permitió establecer la etiología de la intoxicación en menos de una semana. Del mismo modo, la publicación de los resultados de las investigaciones realizadas en Haití¹¹⁶ fue fundamental para la identificación del DEG en el episodio de India (1998). Se sospechó la contaminación tras la lectura de la publicación donde el equipo de investigación describía la caracterización clínica y epidemiológica del episodio que tuvo lugar en Haití.

De igual forma, la sensibilidad de las autoridades tiene un gran impacto en la detección de un episodio de intoxicación. De hecho, la rápida actuación de las organizaciones gubernamentales (agencias del medicamento y/o ministerios de sanidad) es esencial al inicio de la epidemia, pero también durante esta y al final. En el primer episodio de Nigeria (1990), la rápida actuación del ministerio sanidad tras la notificación de los casos por los investigadores del hospital involucrado y el trabajo en colaboración con el CDC permitió la identificación del agente tóxico en poco más de una semana. Sin embargo, en el episodio de Bangladesh ocurrido en el mismo año, y a pesar de las alertas repetidas del equipo del hospital, la inactividad y desinterés del ministerio facilitó un

empleo de la medicación contaminada durante unos 2 años, si bien algunas publicaciones de caracterización de la población con IRA del hospital en años anteriores sugieren que pudo ser mucho mayor.²³⁷ Del mismo modo, en el episodio de Haití el retraso en el contacto oficial con el CDC por parte de las autoridades ministeriales pudo haber prolongado el inicio de las investigaciones en un mes.¹²⁰

También la indicación clínica y el entorno de administración del producto contaminado parecen influir en la identificación de la epidemia y el control de la misma. En China (2006) la administración intrahospitalaria del producto contaminado facilitó la identificación del agente tóxico y permitió el control del mismo.¹⁴⁰ En el otro extremo se encuentra el caso de Panamá, ya que el hecho que se tratara de un antitusígeno de uso común en una población polimedicada tuvo una importante influencia en el curso de las investigaciones, con una primera sospecha de contaminación de otra medicación que fue incluso retirada.

El análisis de los hechos permitió identificar como factores críticos en la detección precoz de una intoxicación por productos de uso medicinal contaminados por DEG, el conocimiento de los profesionales de salud de las características de la intoxicación, la sensibilización de la población para la necesidad de atención médica cuando aparecen determinados datos semiológicos, la sensibilización de las autoridades y la existencia de un sistema de farmacovigilancia eficaz con participación eficaz de todos los intervinientes (incluyendo, y principalmente, los pacientes).

6.2.2 Errores que condujeron a los episodios de intoxicación

El análisis de las intoxicaciones por DEG reflejó la existencia de problemas en el circuito de control de calidad de la producción y la comercialización de productos de uso medicinal de forma generalizada. En los primeros episodios la inexistencia de una agencia reguladora y de legislación aplicable pudo explicar la actuación de empresas no certificadas o la comercialización de productos sin control pre o postcomercialización, como sucedió en el primer caso de intoxicación por DEG en EEUU.³³ Sin embargo, en la mayoría de los siguientes episodios de intoxicación, la existencia de agencias o de legislación aplicable era una realidad en el momento en que sucedieron, pero no pudieron impedir la comercialización de productos contaminados. De hecho, se identificó a posteriori la presencia de deficiencias de control en las diferentes fases del circuito

de producción, distribución y comercialización de productos de uso medicinal, tanto en un contexto local (del mismo país) como internacional, implicando en ocasiones hasta cuatro países.^{102,120}

El circuito del producto contaminado (desde materia prima hasta producto final) se pudo describir con detalle en tres episodios (Haití, 1995; Panamá, 2006; China, 2006). En todos se verificó una secuencia de errores que permitieron la comercialización de excipientes contaminados o falsificados, su utilización en la fabricación de medicamentos y la comercialización final de medicamentos inadecuados.

En general, el error crítico inicial ocurrió en la planta de producción de excipientes debido a la actuación de empresas no certificadas o con certificación falsificada para operar en el mercado farmacéutico. A ello siguió un incumplimiento por parte de los intermediarios de comercialización de productos químicos, tanto en el país de origen de la materia prima como en el país de destino (involucrado en el episodio de intoxicación) o en los países implicados como intermediarios comerciales. En este circuito se identificaron diversas irregularidades como la falsificación de certificados de materia prima, con ocultación o cambio del país de origen, o la inexistencia de análisis del producto. El tercer elemento en la cadena de errores que condujo a la intoxicación sucedió en los laboratorios de fabricación del producto final (laboratorio farmacéutico o hospitalario) en que la falta de cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación impidió la identificación de materia contaminada. De hecho, no se confirmó el origen de la materia prima y la certificación de productores e intermediarios y tampoco se realizó el análisis de esta o del producto final antes de su comercialización (Figura 50 a). Si el incumplimiento de las normas en los países involucrados se puede encuadrar con la baja capacidad de control reglamentario en países en vías de desarrollo,⁶¹ el estudio del origen del producto contaminado en los episodios de Panamá y Haití permitió identificar además la participación de intermediarios de comercialización de productos químicos en Europa, una región con niveles de control muy elevados pero que no impidieron la comercialización de excipientes falsificados y el incumplimiento de normas de buenas prácticas de fabricación para productos de exportación. Este hecho es especialmente grave y de difícil explicación en el entorno de los países occidentales.

El análisis de los episodios con una descripción de detalle intermedia (Nigeria, 1990 y Nigeria 2008/09) permitió identificar errores en la actuación de intermediarios de comercialización de materia prima y de las unidades de fabricación de producto final, con incumplimientos relacionados con la falta de certificación de los intermediarios, la falsificación de certificados y la inexistencia de análisis de contenido del producto final. Para un número significativo de episodios estudiados, la información disponible no permitió caracterizar detalladamente los hechos relacionados con la contaminación. De hecho, para Venezuela (1994) no fue posible obtener información alguna y para Bangladesh (1990/92), Argentina (1992), los dos episodios de la India (1998) y Bangladesh (2009), la información disponible permitió solamente la identificación de errores en el laboratorio de fabricación del producto final. En estos episodios, la ausencia de control de calidad y del análisis del producto final, o incluso de rotulación, mostraron un claro incumplimiento de las normas de buenas prácticas de fabricación.

A pesar de la limitada información disponible en algunos casos, se ha podido identificar la fabricación del producto final como el momento crítico más común (Figura 50 b), es decir, errores en la compañía farmacéutica o en el laboratorio del hospital, seguido de la influencia de los intermediarios en la comercialización del excipiente. Los datos revisados parecen indicar que las intoxicaciones por DEG se debieron a errores en cadena que involucraron todos, o casi todos, los intervinientes en el circuito de productos de uso medicinal. La inexistencia de registros o acciones para el análisis de la materia prima o el producto final fue transversal a todos los episodios. Estos acontecimientos reflejan no solo la necesidad de adecuación de la legislación aplicable, incluyendo a la industria de productos químicos responsable de la fabricación de excipientes, sino también la inexistencia o la ineficacia de los mecanismos de control de calidad en las diferentes etapas del circuito del medicamento.

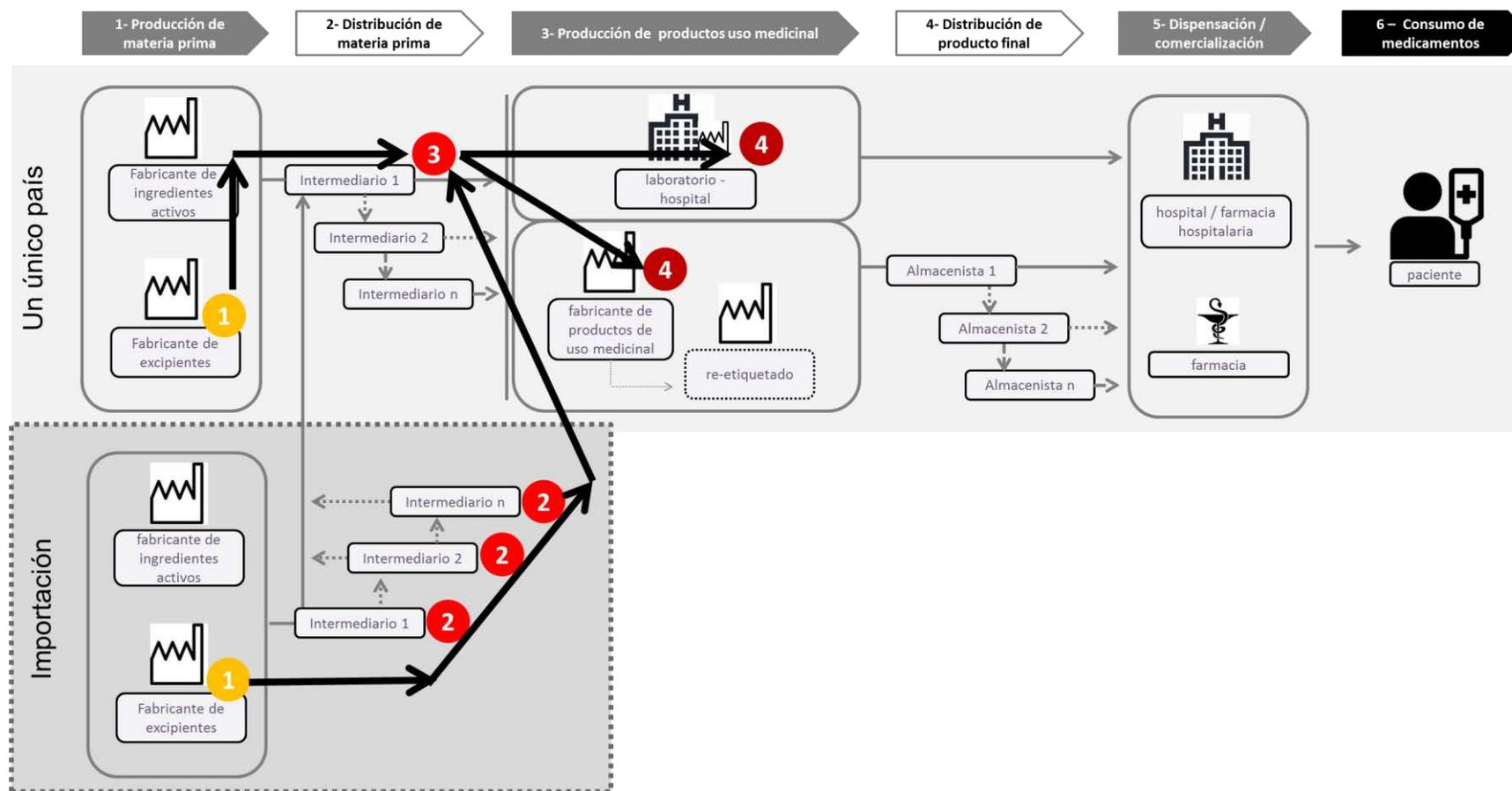


Figura 50 a - Circuito simplificado de producción y comercialización de productos de uso medicinal e ilustración del circuito y eventos críticos en los episodios de Haití (1995), Panamá (2006) y China (2006).

Leyendas. 1 – Fabricante de excipientes no certificados o con certificación falsificada; 2 – Intermediarios internacionales comercializadores del excipiente, responsables por la falsificación u ocultación de información del certificado de análisis. 3 – Intermediario nacional comercializador del excipiente sin verificación de origen del producto. 4 – Compañía farmacéutica o laboratorio del hospital responsable de la fabricación del producto final con ausencia de confirmación de la materia prima o del análisis del producto final

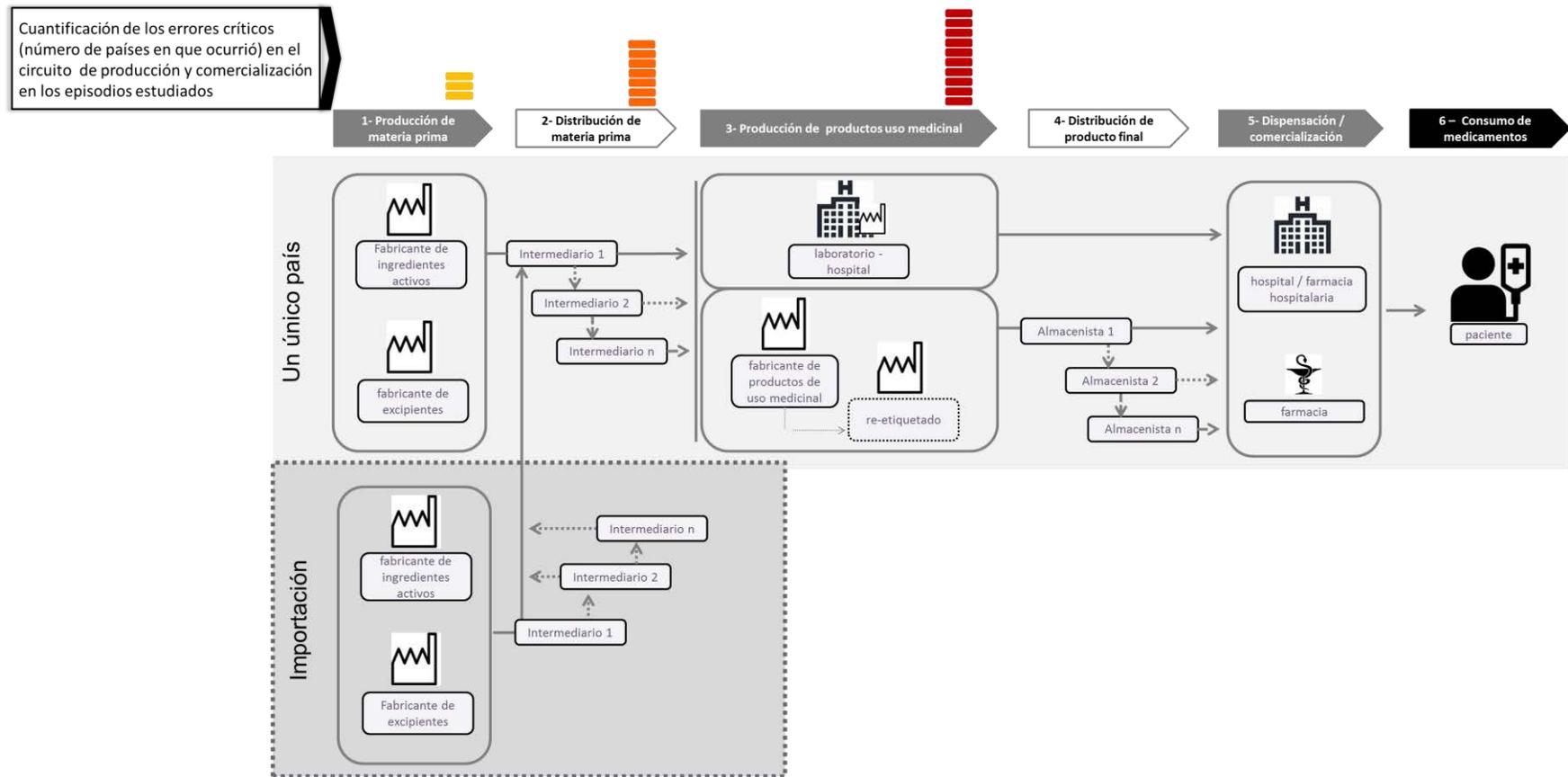


Figura 51 b – Circuito simplificado de producción y comercialización de productos de uso medicinal y cuantificación de errores críticos en el circuito.

Contabilización realizada para los episodios estudiados, con excepción de: Venezuela (información no disponible); Francia (no aplicable). Cada episodio puede incluir más que un error crítico

6.2.3 Los medios de minimización de los episodios de intoxicación

Las acciones implementadas por las autoridades sanitarias que contribuyeron a reducir el impacto de la intoxicación en la población no fueron los mismos en los países implicados. En la presente tesis se han agrupado las medidas por su objetivo, lo que ha permitido clasificarlas en tres grupos: 1) aquellas que procuraron disminuir el número de casos a través de la reducción del contacto con el producto contaminado; 2) las medidas dirigidas a la minimización del riesgo de agravamiento de la enfermedad mediante la identificación anticipada de los afectados y 3) las medidas de gestión de los pacientes intoxicados.

La medida más común de reducción del número de casos fue la recogida del medicamento contaminado en las farmacias, las tiendas y, en algunas situaciones, la población. Esta medida presentó un impacto inmediato en la reducción del número de nuevos casos y fue fundamental para la prevención de la IRA. En China, la interrupción de la administración hospitalaria de Amillarisina-A supuso la suspensión de nuevos casos de contaminación y permitió que el último caso se identificara al día siguiente de la decisión.¹⁴⁰

En episodios aparecidos en entornos con menor control sobre la medicación dispensada, como en Haití o Panamá, la recogida de la medicación también resultó ser una medida fundamental en el control de la epidemia. En estos casos, transcurrió entre un mes y dos semanas entre la recogida y el último caso identificado. En Bangladesh, el hecho de que se identificaran diversas marcas de paracetamol con DEG en su composición y pertenecientes a varios laboratorios, llevó a la prohibición de la comercialización de jarabes de paracetamol tras el episodio de 1990/92, lo que supuso una reducción global de nuevos casos de IRA en más de 50% y de casos de IRA de causa desconocida en un 84%.¹⁰³ También en Nigeria (1990) se implementó una medida semejante de retirada de comercialización de los jarabes de paracetamol.

Sin embargo, y a pesar de su efectividad en la reducción del número de casos, la recogida de medicación no se realizó en todos los episodios o inmediatamente tras su identificación. Así, no existe evidencia de esta decisión en los episodios de Venezuela, India y Bangladesh (2009), a pesar de que en la India la medicación se retiró rápidamente de las tiendas y en Bangladesh se cerró la farmacéutica responsable de la comercialización del paracetamol contaminado.

Como medidas adicionales a la recogida de medicación contaminada, también se identificó la realización de alertas a la población mediante diversos medios de comunicación (panfletos, megáfonos, páginas web, alertas de las autoridades), destinados a profesionales sanitarios, farmacias y/o la población. La realización de alertas fue mayoritariamente de cariz informativo, con excepción de Panamá que incluyó una “llamada a acción” destinada a la población, estimulando el contacto con el médico y la interrupción del consumo de productos del laboratorio implicado. A pesar de la relevancia de estas acciones en la población, en especial para medicamentos de venta libre de fácil asequibilidad, no se identificaron evidencias de tal implementación en todos los episodios. Este hecho puede ser interpretado en varias direcciones, que incluyen desde la desvalorización de las autoridades hasta la ocultación de información.

Para la minimización del impacto de una intoxicación por DEG es igualmente importante la identificación de nuevos casos, con programas de vigilancia como el implementado en Nigeria (1990), lo que permitió la gestión más precoz de la situación clínica pero también la recogida de medicación. De los programas implementados, el que supuso una mayor activación de la población y con medidas objetivas de cribado de los efectos tóxicos, ocurrió en Panamá, con recomendación de visita al médico y la realización de una campaña de evaluación de la creatinina en la sangre que incluyó a miles de personas.¹⁴⁷

En la fase subsecuente del control y gestión de la intoxicación no se observaron muchas acciones de respuesta al episodio, posiblemente por la escasez de recursos o el tiempo disponible para respuesta en una situación clínica con pocos días entre los primeros síntomas y la muerte. Sin embargo, en el episodio de Haití un grupo de pacientes fue transferido a dos hospitales en EEUU y obtuvo mejores resultados clínicos que los pacientes tratados localmente con una tasa de mortalidad muy inferior.¹²⁰

En un episodio de intoxicación por DEG las medidas inmediatas que permitan identificar prematuramente los afectados y reducir el número de nuevos expuestos al agente tóxico son fundamentales en el control de la epidemia. Sin embargo, otras medidas de más fácil implementación, como la divulgación en los medios de comunicación, no se emplearon en todos los episodios.

El cierre de los laboratorios y de los intermediarios involucrados en la producción y comercialización del producto contaminado fue una medida implementada en varios países, asociado o no a procesos judiciales o sanciones. Estas medidas tienen un impacto muy reducido en la minimización del episodio pero mucha relevancia en la prevención de episodios futuros.

A su vez, el desarrollo y la disponibilidad de un test de determinación de DEG de más fácil utilización y menor coste, tras el episodio de Haití, constituyó un progreso importante en el control de excipientes contaminados en vista a la prevención de episodios futuros.

6.2.4 Medidas legislativas en respuesta a episodios de intoxicación por DEG

La aparición de sucesivas intoxicaciones asociadas a productos de uso medicinal contaminados por DEG, un solvente de toxicidad conocida y relevante en la historia de la reglamentación farmacéutica, puso al descubierto la existencia de lagunas reglamentarias y legislativas importantes, no solo del país donde sucedió el episodio sino también en otros países involucrados.

El análisis de las medidas legislativas permitió identificar 21 cambios implementados en respuesta a uno o varios episodios de intoxicación por DEG, así como 17 acciones adicionales. La medida más significativa tras los episodios de intoxicación por DEG fue la creación de agencias de control en algunos, como la NAFDAC en Nigeria o la ANMAT en Argentina. La existencia de tales agencias es uno de los factores críticos para el control de calidad de producción y comercialización de productos farmacéuticos, identificada por la OMS como medida fundamental. Sin embargo, y a pesar de la implementación de la NAFDAC y los cambios en la legislación y la reglamentación, la evaluación del desarrollo en salud no fue siempre positiva.¹⁷⁶ De acuerdo con Ebenezer,¹⁷⁶ los datos del ministerio de la salud publicados en 2004 mostraron una disminución del sistema de salud a partir de 1993, en parte por la falta de disponibilidad de medicación de calidad. En consecuencia, la aparición de un nuevo episodio de intoxicación por DEG refuerza la necesidad de cambios adicionales o adecuación de las normas a las necesidades del país.

En los dos países la creación de las agencias fue acompañada de la implementación de legislación que procuró reglamentar su funcionamiento y el control de calidad de productos farmacéuticos.

En Panamá el episodio originó no solo la publicación de legislación relacionada con el control de calidad sino también con la protección y el derecho de los afectados por la medicación contaminada. Esta orientación de las normas y legislación se debió, al menos en parte, a una elevada presión de los medios de comunicación y de las organizaciones de pacientes afectados que contribuyeron de forma fundamental a la protección y la defensa de los derechos de las víctimas.

El hecho de que en la mayoría de los casos el DEG se utilizara en sustitución del propilenglicol o la glicerina motivó la publicación de normas para la determinación de DEG en los dos solventes, ampliamente utilizados en la industria farmacéutica. Panamá, EEUU, Europa y la OMS publicaron criterios y obligaciones de los intervinientes en los procesos de fabricación para evitar la contaminación de los solventes citados por DEG. En los últimos años se han publicado igualmente normas y medidas legislativas para el control de las materias primas, incluyendo excipientes, de utilización farmacéutica. En este ámbito, pero con una perspectiva más amplia, la OMS ha propuesto acciones para evitar la falsificación de medicamentos que incluyen la definición de un plan de trabajo.²³⁸

La implementación de programas de farmacovigilancia es otra de las directrices definidas por la OMS y, de acuerdo con el episodio de Francia, puede ser crucial en la identificación precoz de un episodio de intoxicación. Esta medida fue implementada en Venezuela, Argentina y Nigeria.

Además de las acciones específicas de actuación en el sistema de control de calidad de productos farmacéuticos, los episodios también conllevaron reformas, o intenciones de reformas, en los sistemas sanitarios. En Bangladesh, tras el primer episodio, se inició una reforma orientada a incentivar que las compañías locales produjesen sus propias materias primas. En Panamá, tras un intenso debate relacionado con el episodio y la promesa de cambios en 2006, la reforma del sistema de salud fue finalmente implementada en 2013.

En un entorno mundial, el episodio de Panamá fue el que tuvo mayores repercusiones en EEUU con la entrada en vigor de normas de control específicas de DEG en productos con propilenglicol o glicerina. Sin embargo, en esta decisión también influyó la detección de otros productos con DEG,

como las pastas dentífricas. En Europa las decisiones reglamentarias no parecen estar relacionadas con ningún episodio específico y han ocurrido de forma constante a lo largo de los años.

A nivel global, en 2008 se publicó una nueva monografía sobre producción y seguridad de preparaciones orales y que parece relacionada con el episodio de Panamá. Sin embargo, es posible que otros influenciaron la implementación de orientaciones o técnicas para control de calidad, como el análisis de DEG en 1996 tras el episodio de Haití o las orientaciones para la fabricación de excipientes publicadas en 2006. Estas acciones señalarían una tendencia de alineamiento con los desafíos generados con la falsificación de estos componentes.

6.2.5 Repercusión en la prensa general escrita

A semejanza de lo observado para las medidas legislativas, el episodio de Panamá fue el que tuvo mayor repercusión en la prensa internacional (EEUU e España) y en la del propio país. De hecho, el 86% de los artículos periodísticos evaluados se obtuvo de periódicos panameños. Si bien la interpretación de los datos de la prensa no médica en el presente estudio debe tener en cuenta el acceso único a periódicos de publicación en línea, la selección por país con criterios predefinidos permitió minimizar la diferencia potencial de las fuentes disponibles entre países.

El interés de las publicaciones, en la mayoría de los países, se centró en los aspectos judiciales y las sanciones, en algunos casos varios años después del inicio del episodio. Son una excepción las publicaciones chinas que se dedicaron de forma predominante a la descripción del episodio y las publicaciones panameñas con noticias sobre denuncias y acciones realizadas por los afectados o sus representantes.

Los medios de comunicación de Panamá tuvieron un papel crucial en el desarrollo del proceso de identificación de casos, la alerta a la población y la reclamación de los derechos de los afectados. La primera publicación coincidió con la fecha de identificación del agente tóxico y continuaron a lo largo de los últimos años, lo que supuso diez años de publicaciones acerca de un mismo tema (el episodio de intoxicación por DEG) y contribuyeron a decisiones gubernamentales, como la atribución de indemnizaciones, la actividad del centro de atención y el reconocimiento de pensiones vitalicias. La movilización de los afectados y de las asociaciones que los representaban,

junto a la actividad de la prensa generalista, permitió una diseminación de la información que tuvo un gran impacto en el desarrollo del proceso e incluso en la legislación de protección a los pacientes. En cualquier caso, pasaron más de diez años antes de que se garantizara un soporte mínimo a los afectados y se iniciara el juicio de la los responsables por la falsificación de la medicación.

6.3. Implicaciones de futuro

Actualmente se acepta la falsificación de productos de uso medicinal reconocida como un problema mundial con perspectivas de crecimiento, en parte debido al impacto de la globalización en la comercialización de productos, pero también por la implementación de nuevos medios de comercialización como la venta *online*.

En esta tesis se identificaron tres áreas críticas en la aparición de los episodios y para las que se pueden definir necesidades de intervención en el futuro: 1) el circuito de producción del producto de uso medicinal; 2) el proceso de detección del episodio y 3) la gestión del incidente.

En el **circuito de producción de productos de uso medicinal** la identificación de lagunas desde la producción de los excipientes hasta el producto final permitió demostrar la necesidad de revisión de las normas y de la legislación en vigor y de la necesidad de la inversión en su redefinición en diferentes momentos del circuito como, por ejemplo, en la producción de excipientes, su comercialización y distribución, así como en la producción del producto final.

En la producción de excipientes y materia prima implicados en los episodios, China se mostró muy relevante y, a pesar de haber firmado con EEUU un acuerdo para el incremento del control de calidad tras la comercialización de pastas dentífricas contaminadas, el análisis de los resultados de esta tesis muestra la necesidad de un esfuerzo adicional en este sector. De hecho, la falta de disponibilidad para contribuir en las investigaciones, la participación de la agencia del gobierno chino, la exportadora del agente tóxico utilizado en el episodio de Panamá y la falta de evidencia de implementación legislativa o de medidas adicionales para la prevención de comercialización de materia prima falsificada o contaminada justifican esta necesidad.^{102,193}

A su vez, la actuación de los intermediarios de países desarrollados, a través de la falsificación de certificados e incumplimiento de procedimientos de análisis, demuestran que la legislación internacional y la de los países desarrollados no permite un control de las transacciones realizadas, con una dificultad incrementada por la implicación del sector químico. A pesar de la publicación en 2007 por la FDA de normas de correcta fabricación que incluyen el análisis de las materias primas²³⁹ y de la directiva europea de 2015 relativa a la fabricación de excipientes,²⁴⁰ o la publicación en 2008 de la monografía de la OMS sobre producción y seguridad de preparaciones orales y la creación de nuevos grupos de trabajo sobre falsificaciones de la OMS en 2010,¹⁷³ los cambios estructurales o legislativos en los países en vías de desarrollo no parecen todavía haberse implementado.

Por último, las lagunas identificadas en el control de calidad del circuito de producción de cada país fueron el déficit en la certificación de laboratorios pero también en su inspección, con un visible incumplimiento de buenas prácticas de fabricación. Todo ello refuerza la necesidad de re-evaluación de las normas aplicables en cada caso. De hecho, la producción del producto final implicado en los episodios se realizó en los laboratorios locales, con un evidente incumplimiento de las normas de buenas prácticas de fabricación y con fragilidades muy relevantes en el proceso de certificación como, por ejemplo, el laboratorio del CSS en Panamá al que se atribuyó la emisión del certificado sin cumplimiento de los requisitos mínimos,¹⁴⁷ y la inspección de su actividad como verificado en Argentina,¹⁰⁷ lo que dejó al descubierto la necesidad de planos de actuación que capaciten las agencias o al ministerio con los recursos y las normas de actuación que permitan un control más adecuado en esta etapa del circuito de medicamentos. La monitorización frecuente de medicamentos en comercialización para identificar su falsificación o contaminación es también un área de actuación fundamental.^{167,241} A pesar de que los episodios estudiados afectaran directa o indirectamente la definición de orientaciones, normas, directivas o legislación que procuraron suprimir las lagunas que habían permitido la comercialización de productos tóxicos, las características socioeconómicas de los países afectados redujeron notablemente su implementación eficaz.

En **el proceso de identificación de los episodios** el conocimiento de los profesionales de salud y población fueron cruciales para una actuación más rápida. El desarrollo clínico de una intoxicación por DEG se encuentra bien descrito y el análisis de los casos incluidos en este trabajo permite una

caracterización detallada del mismo. El hecho de que la identificación de la intoxicación por DEG fue más evidente en episodios con participación de expertos en este tipo de intoxicaciones o que la publicación de información contribuyó a las decisiones en las investigaciones, como sucedió en Haití, muestra que la educación de los profesionales de salud en el diagnóstico diferencial entre el desarrollo de IRA asociada a DEG o IRA debido a otra etiología supone un reto para la prevención/minimización de episodios futuros.

A su vez, la inexistencia de recursos que permitan una detección más objetiva de la intoxicación, incluyendo la presencia de equipos de análisis para la determinación de la contaminación por DEG, contribuyó de forma significativa en la identificación de una intoxicación por este solvente. De hecho, la escasez de equipamiento analítico y profesionales con conocimientos para realización de análisis de pureza de los medicamento, constituyen una barrera para la identificación del agente tóxico.⁷⁷ En el episodio de Bangladesh, la primera identificación de casos de IRA y la sospecha de su relación con la medicación ocurrió en 1990, con el envío de muestras de medicación para laboratorios del ministerio. Sin embargo, los análisis realizados fueron negativos para DEG en muestras de los mismos productos enviados a un laboratorio de Massachusetts y a través de las cuales se identificó la intoxicación.⁹⁹ La diseminación del test de determinación de DEG de más fácil utilización y menor coste y la formación de profesionales de salud en la semiología de la intoxicación por DEG puede desempeñar un papel fundamental en la prevención de episodios futuros.

Una vez identificado un episodio de intoxicación por IRA, el **proceso de gestión de los episodios de intoxicación** se inicia con la actuación para recogida de medicación y la alerta a la población, procesos que fueron fundamentales para su minimización, pero no implementadas transversalmente en todos los episodios estudiados. La contribución de los medios de comunicación en el episodio de Panamá y la realización de alertas públicas por las entidades oficiales en algunos países pueden utilizarse como ejemplos en normas futuras de prevención y actuación en contexto de episodios de intoxicación.

En el proceso de gestión es igualmente relevante la disponibilidad de recursos para un correcto tratamiento de los pacientes, hecho que no se verificó en los episodios estudiados. A pesar de la inexistencia de estudios que muestren el beneficio de tratamiento con antídotos o la realización

de hemodiálisis, la respuesta al tratamiento intensivo de los afectados de Haití tratados en EEUU confirma los beneficios de cuidados de salud más adecuados y del recurso a hemodiálisis y diálisis peritoneal.¹¹⁶ En el estudio del episodio de Nigeria (2009) la inexistencia de equipos de diálisis pediátrico y de antídotos para la administración inmediata fue un desafío en la gestión de los pacientes.¹⁶⁷ Como respuesta a esta necesidad, se ha dirigido una solicitud de inclusión de fomipezole en la lista de medicamentos esenciales a la OMS para permitir que los países en vías de desarrollo dispongan de esta medicación.²⁴²

Además de las principales áreas de actuación identificadas en la presente tesis, el análisis de la información permitió identificar las características de la población, las enfermedades y la medicación implicadas en episodios con mayor probabilidad de exposición a intoxicaciones, lo que puede delimitar la definición de prioridades en la prevención de episodios futuros. Globalmente la medicación contaminada fue administrada para el tratamiento o la prevención de enfermedades de poca gravedad. Este hecho parece asociarse al tipo de autorización de comercialización de la medicación contaminada una vez que, en su mayoría, el producto implicado en el episodio era de venta libre, sin control en la prescripción, lo que incrementó la dificultad de identificación de personas en contacto con la medicación, la posología utilizada y la monitorización de efectos indeseables. En algunos entornos, una dificultad añadida es la dispersión de los puntos de venta de medicamentos; en Nigeria, por ejemplo, existen más de 2685 farmacias registradas y un número superior de tiendas de venta de medicina autorizadas a comercializar productos de venta libre, lo que complica mucho la monitorización de esta medicación dada la baja capacidad de control de los puntos de venta, las lagunas legislativas y la inexistencia de profesionales cualificados para un control eficaz.¹⁷⁶

A pesar de que mayor número de personas afectadas por las intoxicaciones estudiadas fueron adultos, debido al elevado número de personas afectadas en el episodio de Panamá, el hecho que la formulación de la medicación contaminada fuera en preparaciones líquidas refleja que la mayoría de los episodios afectó a la población pediátrica (8/12). En este grupo poblacional es también común la automedicación para la gestión de enfermedades comunes como infecciones víricas o bacterianas, que además presentaron síntomas semejantes al cuadro clínico inicial de una intoxicación por DEG.

El estudio en detalle de los episodios de intoxicación DEG realizado en esta tesis, además de aportar información para la prevención de episodios de intoxicación por productos contaminados por DEG, aporta bases para el debate de otras áreas de actuación en el futuro. Las incertidumbres existentes y el hecho que la dosis mínima aceptable sea solo estimada, llevan al debate de mantener el permiso de utilización de DEG en productos de uso humano. De hecho, su utilización en la medicación implicada en el episodio de Francia se encontraba de acuerdo con la legislación y fue una sobredosis lo que condujo a la intoxicación.⁴¹ Un estudio realizado en varios productos provenientes de China y disponibles en tiendas de productos asiáticos en EEUU detectó DEG en el 22% de las muestras. A pesar de encontrarse en dosis muy inferiores a productos implicados en los episodios de intoxicación, algunos autores han cuestionado los efectos deletéreos del contacto prolongado con dosis bajas de DEG.⁴⁶ Este debate es todavía más relevante cuando se hace una transposición para otros productos de otros sectores como la cosmética, como el ejemplo el dentífrico producido en China y comercializado en Panamá y EEUU.

6.4. Limitaciones del estudio

La presente tesis tuvo como objeto el estudio de los episodios de intoxicación por DEG ocurridos en el período de veinticinco años desde 1990 hasta 2015, escogido por ser considerado un periodo clave en el contexto de reglamentación y normas internacionales y en el que sucedieron 12 episodios. El estudio permitió el análisis de los episodios identificados a partir de las publicaciones analizadas en la elaboración de la fundamentación, la definición de hipótesis y los objetivos del estudio, confirmada posteriormente en las búsquedas bibliográficas realizadas para responder a los objetivos 1 y 2. El análisis incluyó también artículos de revisión sobre intoxicaciones por DEG y permitió identificar 15 episodios de intoxicación por productos de uso medicinal contaminados por DEG.^{37,41,77,81,82} Tras la búsqueda sistemática y análisis de artículos para respuesta al objetivo 1, se identificó un episodio más ocurrido en 2009 en Bangladesh, con lo que los episodios de intoxicación por DEG desde 1937 fueron 16.⁸³

La metodología utilizada permitió una evaluación robusta de las fuentes más relevantes en el ámbito científico (*Medline* y *Embase*) reforzada por la búsqueda en *Google Scholar* y la búsqueda en periódicos generalistas de varios países (objetivo 2). Sin embargo, la ocurrencia de episodios cuya descripción o resultados no fueron publicados o no difundidos por la prensa generalista, o

que incluso no llegaron a ser identificados por la comunidad médica y entidades reguladoras, puede significar un impacto todavía superior de las intoxicaciones por DEG. Esta posibilidad constituye una limitación importante del estudio descrito en la presente tesis.

El análisis de los 4.982 títulos resultantes de las búsquedas bibliográficas y de las 50 referencias cruzadas permitió identificar 84 publicaciones con información relevantes para responder al objetivo 1. Globalmente, más de la mitad de los artículos seleccionados fueron publicados después de 2007, resultado del número de publicaciones de tipo “revisión” de este periodo (n=11), pero también de las publicaciones asociadas al episodio de Panamá, para el cual se identificó el mayor número de publicaciones (n=27).

Los artículos originales, con datos de caracterización de la población implicada relativos a 9 episodios, posibilitó su caracterización epidemiológica y de la población afectada y la descripción de los hechos asociados. Asimismo, la publicación de informes técnicos del CDC relativos con los episodios de Haití (1995-96) y Nigeria (1990 y 2009) fue fundamental. Del mismo modo, para los episodios sin publicaciones originales, la caracterización clínica y epidemiológica fue más limitada o incluso imposible de realizar. Por ejemplo, el episodio de Venezuela (1994) por medicamentos de venta libre se encuentra relativamente poco descrito. La información disponible para este episodio permitió únicamente identificar su existencia y caracterizar la composición del medicamento y porcentaje de DEG, ya que la fuente de información fue un estudio de determinación de DEG en productos farmacéuticos. En este caso la información fue muy reducida, incluso en los periódicos generalistas. Del mismo modo, la del episodio de Bangladesh 2009 no permitió una caracterización de la población o de los hechos acaecidos. Un posible desinterés en el episodio motivado por las semejanzas con episodios anteriores, incluyendo el medicamento involucrado (jarabe de paracetamol de producción local), el cierre inmediato de la farmacéutica y la implementación de la primera audiencia en el tribunal en el mismo año del episodio, pueden justificar la práctica inexistencia de publicaciones. La ausencia de información ha condicionado los datos relativos a estos episodios.

A su vez, las características distintas del episodio de Francia (2003) podrían explicar la inexistencia de publicaciones de caracterización de los pacientes involucrados. Además de ser una intoxicación por un producto de uso medicinal no clasificado como medicamento, la utilización de DEG en su

composición estaba aprobada por las autoridades y la intoxicación resultante fue por sobredosis y notificada a través del sistema nacional de farmacovigilancia, lo que permitió la acción de la agencia reglamentaria para frenar la intoxicación.

La metodología más común de los estudios identificados fue el retrospectivo de historias clínicas, en algunos casos asociada a encuestas a los familiares de los afectados y/o el análisis retrospectivo de datos de laboratorio. En cuatro estudios fue utilizada la metodología de casos y controles para el estudio del origen de la causa de IRA en estos pacientes. Asimismo, la existencia de datos retrospectivos en todos los casos, el registro en la historia clínica y la fiabilidad de los datos descritos por el paciente y/o familia influyó en la información disponible, los resultados obtenidos y su discusión. De hecho, los datos relativos a dosis de medicamento y de DEG administrados fueron escasos y muy variables, lo que no permitió una evaluación de dosis tóxicas y las conclusiones sobre la relación entre la dosis administrada y desarrollo de la IRA. La excepción fue el episodio de China debido al hecho de que la administración de Armillarisina-A ocurrió en pacientes hospitalizados y por vía intravenosa. Esta circunstancia permitió un análisis detallado de las características clínicas y de los datos de laboratorio antes y después de la administración del producto contaminado.

El análisis de artículos periodísticos en revistas técnicas (*news*), comentarios y monografías fue de fundamental importancia en la caracterización sociológica y en la descripción de hechos asociados a cada episodio, en especial en Panamá (2006) y Argentina (1992). A su vez, los resultados presentados están limitados por la disponibilidad de información disponible para cada país. La identificación de periódicos de cada país con base en el ranking 4inm permitió la selección de periódicos con una mayor probabilidad de impacto en el país en estudio. Asimismo, la consideración única de periódicos con edición digital y con más visualizaciones a través de determinados motores de búsqueda pudo significar la exclusión de periódicos relevantes de edición impresa o en aquellos en que la edición digital se iniciara posteriormente al episodio estudiado. Sin embargo, permitió una evaluación que se puede considerar representativa en 5 de los 9 países afectados. La utilización común de las palabras “paracetamol” o de la expresión “mass poisoning”/“intoxicación masiva” generó búsquedas con un número muy elevado de artículos, muchos de ellos sin relación con el episodio o que coincidieron con los resultados de las búsquedas con palabras clave más específicas (por ejemplo, “dietilenglicol” o “Armillarisina A”).

El análisis de medidas legislativas implementadas tras la ocurrencia de eventos de intoxicación por DEG constituyó uno de los mayores retos. La falta sistemática de respuesta por las entidades reguladoras contactadas restringió la obtención de información a partir de las publicaciones identificadas en la revisión sistemática y en la búsqueda en las páginas web de cada agencia. Globalmente, la información de cambios legislativos o reglamentarios se encuentra descrita en una perspectiva histórica permitiendo evaluar las motivaciones para los cambios o incluso todos los cambios implementados.

7. CONCLUSIONES

1. Los países en vías de desarrollo con bajos indicadores de mala salud son los más afectados por episodios de intoxicación, especialmente en la población pediátrica y con productos de uso medicinal para prevención o tratamientos de enfermedades de baja gravedad.
2. El inicio de las investigaciones de los episodios fue influida por la inespecificidad semiológica, la sensibilidad de los profesionales para estas intoxicaciones, la sensibilidad de la población para la necesidad de atención médica al aparecer determinados datos semiológicos y la sensibilidad de las autoridades locales.
3. Los factores críticos en la detección más precoz de la intoxicación por productos de uso medicinal contaminados por DEG son el conocimiento de los profesionales de salud e investigadores y la experiencias previa con episodios de intoxicación, el entorno de venta y de administración, la inexistencia de registros de información clínica de los pacientes y la existencia de un sistema de farmacovigilancia eficaz.
4. La medida de minimización de episodios con mayor impacto inmediato fue la suspensión de la administración a través de la recogida de medicación y campañas de alerta destinadas a profesionales de salud y población. Sin embargo, estas no fueron medidas de implementación transversal y su implementación fue un reto en países con déficit de recursos.
5. La inadecuación de recursos para gestión clínica de intoxicaciones por contaminación de productos de uso medicinal influyó en su identificación pero también en la gestión clínica de los pacientes, lo que conllevó elevadas tasas de mortalidad.
6. El análisis de la información y descripción de los episodios permitió identificar un incumplimiento de las normas de buenas prácticas de fabricación a lo largo de todo el circuito del medicamento. Los datos disponibles parecen indicar que las intoxicaciones fueron motivadas por errores en cadena que involucraron todos, o casi todos, los intervinientes en el circuito de productos de uso medicinal pero también por la ineficacia o inexistencia de acciones de control de calidad en las diferentes etapas del circuito del medicamento.

7. Los errores críticos en el circuito del medicamento que facilitaran la comercialización y administración de medicación contaminada fueron la inexistencia de certificados de análisis o su falsificación y la falta de análisis de contenido de la materia prima contaminada y del producto final.
8. A pesar de la fabricación y la comercialización del producto final en países en vías de desarrollo con lagunas legislativas evidentes, algunos episodios implicaron a países desarrollados con la comercialización de materia prima contaminada, lo que elevó el número de fallos legislativos a escala global.
9. La prensa no médica contribuyó activamente a la minimización de los episodios de intoxicación a través de la publicación de alertas, pero también en la lucha por la defensa de los derechos de los afectados por intoxicaciones en el episodio de Panamá.
10. Las investigaciones realizadas por los periodistas del New York Times contribuyeron a la identificación del origen del agente tóxico en tres episodios, y descubrieron la contribución de China como fuente de materia prima falsificada.
11. La aparición de los episodios de intoxicación supuso cambios reglamentarios en los países implicados y también a nivel global. Sin embargo, las medidas implementadas no parecieron ser suficientes para la prevención de episodios futuros.
12. Las políticas de prevención de episodios futuros deberían incluir medidas a varios niveles como análisis del entorno legislativo y su adecuación a las características y cultura de los países en vías de desarrollo, la capacitación de los profesionales de salud, la identificación de episodios de intoxicación por productos falsificados y la sensibilización de las autoridades locales.
13. En el entorno científico la definición de orientaciones para la identificación, la gestión y la descripción de los episodios ocurridos podrán contribuir a una información más completa de los profesionales de salud con un reconocimiento precoz y una intervención clínica más adecuada de los episodios futuros.

8. REFERENCIAS

-
- ¹ Drews J. Drug discovery: a historical perspective. *Science*. 2000 Mar 17;287(5460):1960-4.
- ² Erill S. Clinical pharmacology in Spain. *Clin Pharmacol Ther*. 1974 Sep;16(3):597-604.
- ³ Laporte JR, Tognoni G. Principios de Epidemiología del Medicamento. 2ª Ed. Barcelona: Salvat Editores SA; 1993. 272 p.
- ⁴ Wax PM. Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. *Ann Intern Med*. 1995 Mar 15;122(6):456-61.
- ⁵ Heath G, Colburn WA. An evolution of drug development and clinical pharmacology during the 20th century. *J Clin Pharmacol*. 2000;40:918-29.
- ⁶ Ratanwijitrasin S, Wondemagegnehu E. Effective drug regulation. Geneva: World Health Organization (SW);2002 Nov. 6 p. Report No.: WHO/EDM/2003.2.
- ⁷ Cavers DF. The Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938: Its Legislative History and Its Substantive Provisions. *Law and Contemporary Problems*. 1938; 6:2-42.
- ⁸ Borchers AT, Hagie F, Kenn CL, Gershwin E. The history and contemporary challenges of the US Food and Drug Administration. *Clin Ther*. 2007;29:1-16.
- ⁹ Calvery HO, Klumpp TG. The toxicity for human beings of Diethylene Glycol with sulfanilamide. *South Med J*. 1939;32:1105-9.
- ¹⁰ FDA. Brochure: The History of Drug Regulation in the United States [Internet]. [citado en 2015 Abr 15]. [cerca 8 screens]. Disponible en: <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/FOrgsHistory/CDER/CenterforDrugEvaluationandResearchBrochureandChronology/ucm114470.htm>
- ¹¹ Bren L. Frances Oldham Kelsey. FDA medical reviewer leaves her mark on history. *FDA Consum*. 2001 Mar-Apr;35:24-9.
- ¹² Otten H. Domagk and the development of the sulphonamides. *J Antimicrob*. 1986;17:689-96.
- ¹³ Bickel MH. The development of sulfonamides (1932-1938) as a focal point in the history of chemotherapy. *Gesnerus*. 1988;45 Pt 1:67-86.
- ¹⁴ Raju TN. The Nobel chronicles. 1939: Gerhard Domagk (1895-1964). *Lancet*. 1999;353(9153):681.
- ¹⁵ Kyle RA, Shampo MA. Gerhard Domagk. *JAMA*. 1982 May 14;247(18):2581.
- ¹⁶ van Miert AS. The sulfonamide-diaminopyrimidine story. *J Vet Pharmacol Ther*. 1994 Aug;17(4):309-16.
- ¹⁷ Morales P, Bosch F. [Sulfamides historical facts disclosed through the news media: the case of The New York Times]. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(17):660-4.
- ¹⁸ Fifty years of sulphonamides. *Lancet*. 1985, i(8425):378.
- ¹⁹ Farrar GE. Milestones in Clinical Pharmacology. *Clin Therap*. 1989;11:425-6.
- ²⁰ Leech PN. Examination of certain American brands of sulfanilamide. *The Chemical Laboratory*. *JAMA*. 1937;109(5):358.
- ²¹ Secretary of Agriculture (US). Deaths due to elixir of sulfanilamide-Massengill: report of secretary of agriculture submitted in response to house resolution 352 of Nov. 18, 1937, and senate resolution 194 of Nov. 16, 1937. *JAMA*. 1937;109(24):1985-1988.

-
- ²² Von Oettingen WF, Jirouch EA. Pharmacology of Ethylene Glicol and Some of Its Derivatives. *J Pharmacol & Exper Therap.* 1931;42:355-72.
- ²³ Haag, HB. Studies on the physiologic action of di-ethylene glycol. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine.* 1937;22(4):341-6.
- ²⁴ Geiling EM, Cannon P. Pathologic Effects of elixir of sulfanilamide (diethylene Glycol) poisoning. *JAMA.* 1938;11:919-26.
- ²⁵ Kesten HD, Mulinos MG, Pomerantz I. Renal lesions due to diethylene glycol: a preliminary report. *JAMA.* 1937;109(19):1509-11.
- ²⁶ Wax PM. Elixir Sulfanilamide-Massengill Revisited. *Vet human Toxicol.* 1994;36(6):561-2.
- ²⁷ Deaths Following Elixir of Sulfanilamide-Massengill. *JAMA.* 1937;109(17):1367.
- ²⁸ Elixir of Sulfanilamide-Massengill: Chemical, Pharmacologic, Pathologic and Necropsy Reports; Preliminary Toxicity Reports on Diethylene Glycol and Sulfanilamide. *JAMA.* 1937;109(19):1531-1539.
- ²⁹ Deaths Following Elixir of Sulfanilamide-Massengill: III. *JAMA.* 1937;109(19):1544-1545.
- ³⁰ Federal Food and Drugs Act of 1906, Pub. L. 59-384, 34 Stat. 1906 (Jun. 30, 1906).
- ³¹ Avorn J. Two centuries of assessing drug risks. *N Engl J Med.* 2012 Jul 19;367(3):193-7.
- ³² Deaths Following Elixir of Sulfanilamide-Massengill: VIII. *JAMA.* 1938;111(17):1567-8.
- ³³ Akst J. The Elixir Tragedy, 1937. *The Scientist Magazine* [Internet]. 2013 Jun [citado 2015 Ago 5]. Disponible en: <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/35714/title/The-Elixir-Tragedy--1937/>.
- ³⁴ Morrison R, Boyd RR. *Química Orgânica.* 16a. Ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2011. 1510 p.
- ³⁵ Dutch Expert Committee on Occupational Standards a committee of the Health Council of the Netherlands. Diethylene glycol; Health-based recommended occupational exposure limit. He The Hague: Health Council of the Netherlands (NL);2007 Oct 17; Publication No. 2007/03OSH.
- ³⁶ Marraffa JM, Holland MG, Stork CM, Hoy CD, Hodgman MJ. Diethylene glycol: widely used solvent presents serious poisoning potential. *J Emerg Med.* 2008 Nov;35(4):401-6.
- ³⁷ Schep LJ, Slaughter RJ, Temple WA, Beasley MG. Diethylene glycol poisoning. *Clinical Toxicology.* 2009;47:525-535.
- ³⁸ Council Directive on the approximation of laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances, Pub. L. 196/1, 67/548/EEC (Jun 26, 1967).
- ³⁹ Ghanem H, Akhayat A, Almardini A. Detection of Diethylene Glycol in Glycerin and Propylene Glycol by using high performance thin layer chromatography HPTLC. *IOSR Journal of Pharmacy.* 2012;1(1):029-34.
- ⁴⁰ Scientific Committee on Consumer Product (EU). Opinion on Diethylene glycol. Brussels: Health & Consumer Protection Directorate-General (BE);2008 Jun 24. 25 p. Report No.: SCCP/1181/08.
- ⁴¹ Baffi P, Elneser S, Baffi M, de Melin M. Quantitative determination of diethylene glycol contamination in pharmaceutical products. *J AOAC Int.* 2000 Jul-Aug;83(4):793-801.
- ⁴² Rosabal-Cordoví UM, Fonseca-Gola A, Cordoví-Velázquez JM, Morales-Torres G. Validación de una metodología analítica para la determinación de dietilenglicol y etilenglicol como impurezas en glicerina y propilenglicol. *Revista CENIC Ciencias Químicas.* 2014;45:1-8.
- ⁴³ Besenhofer LM, McLaren MC, Latimer B, et al. Role of tissue metabolite accumulation in the renal toxicity of diethylene glycol. *Toxicol Sci.* 2011 Oct;123(2):374-83.

-
- ⁴⁴ Winek CL, Shingleton DO, Shanir SP. Ethylene and Diethylene Glycol Toxicity. *Clinical Toxicology* 1978;13(2):297-324.
- ⁴⁵ Ferrari LA, Giannuzzi L. Clinical parameters, postmortem analysis and estimation of lethal dose in victims of a massive intoxication with diethylene glycol. *Forensic Sci Int.* 2005 Oct 4;153(1):45-51.
- ⁴⁶ Schier JG, Barr DB, Li Z, et al. Diethylene glycol in health products sold over-the-counter and imported from Asian countries. *J Med Toxicol.* 2011 Mar;7(1):33-8.
- ⁴⁷ Cantarell MC, Fort J, Camps J, Sans M, Piera L. Acute intoxication due to topical application of diethylene glycol. *Ann Intern Med.* 1987 Mar;106(3):478-9.
- ⁴⁸ California Poison Control System. Diethylene Glycol Poisoning. *The Official Newsletter of the California Poison Control System.* 2012;10(4).
- ⁴⁹ Heilmair R, Lenk W, Löhr D. Toxicokinetics of diethylene glycol (DEG) in the rat. *Arch Toxicol.* 1993;67(10):655-66.
- ⁵⁰ Lenk W, Löhr D, Sonnenbichler J. Pharmacokinetics and biotransformation of diethylene glycol and ethylene glycol in the rat. *Xenobiotica.* 1989 Sep;19(9):961-79.
- ⁵¹ Reddy NJ, Sudini M, Lewis LD. Delayed neurological sequelae from ethylene glycol, diethylene glycol and methanol poisonings. *Clin Toxicol (Phila).* 2010 Dec;48(10):967-73.
- ⁵² Rågo L, Santoso B. Drug regulation: history, present and future. In: van Boxtel CJ, Santoso B, Edwards IR, editors. *Drug benefits and risks; International Textbook of Clinical Pharmacology.* Adelaide: John Wiley & Sons Ltd; 2001. p.65-77.
- ⁵³ Shafiei N, Ford JL, Morecroft CW, et al. Characterization of the evolution of the pharmaceutical regulatory environment. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2013;67(4):297-306.
- ⁵⁴ Directiva del Consejo relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas, Pub. L. 369/65, 65/65/CEE (Ene 26, 1965).
- ⁵⁵ The British Society for the history of Pharmacy. The evolution of pharmacy, Theme E, Level 2 - The history of UK medicines regulation. Royal Pharmaceutical Society. [Internet] 2011 [citado 2015 Jul]. Disponible en: <https://www.rpharms.com/museum-pdfs/e2-the-history-of-uk-medicines-regulation-2011.pdf>
- ⁵⁶ Rahalkar H. Historical Overview of Pharmaceutical Industry and Drug Regulatory Affairs. *Pharmaceut Reg Affair.* 2012;S11-002:1-11.
- ⁵⁷ Managing Access to Medicines and Health Technologies Inc. *Managing Access to Medicines and Health Technologies.* Arlington VA; 2012. 1088 p.
- ⁵⁸ World Health Organization. *Guidelines for developing national drug policies.* Geneva: World Health Organization (SW); 1988.56 p.
- ⁵⁹ World Health Organization. How to develop and implement a national drug policy. In: *WHO Policy Perspectives on Medicines.* Geneva: World Health Organization (SW); 2001 Jan. 6 p.
- ⁶⁰ World Health Organization. *Essential medicines and health products.* 17th International Conference of Drug Regulatory Authorities. 2016 Nov 26-Dec 2; South Africa. WHO Drug Information. 2016. 11 p.
- ⁶¹ World Health Organization. *Effective medicines regulation: ensuring safety, efficacy and quality.* In: *WHO Policy Perspectives on Medicines.* Geneva: World Health Organization (SW); 2003. Doc No.: WHO/EDM/2003.2.
- ⁶² Doua JY, Van Geertruyden JP. Registering medicines for low-income countries: how suitable are the stringent review procedures of the World Health Organisation, the US Food and Drug Administration and the European Medicines Agency? *Trop Med Int Health.* 2014 Jan;19(1):23-36.

-
- ⁶³ Moital I, Bosch F, Farré M, Maddaleno M, Baños JE. [The Glivec® case: the first example of a global debate on the drug patent system]. *Gac Sanit.* 2014 Nov-Dec;28(6):470-4. S
- ⁶⁴ U.S. Food and Drug Administration. About FDA - FDA Fundamentals [Internet]. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services. [actualizado 2014 Dec 6, citado 2015 Ago 18]. Disponible en: <http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm192695.htm>.
- ⁶⁵ Directorate-General for Health and Food Safety. EU Legislation – Eudralex [Internet]. European Commission. [citado 2015 Ago 24]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm
- ⁶⁶ World Health Organization. Assessment of medicines regulatory systems in sub-Saharan African countries. World Health Organization (SW); 2010. 48p.
- ⁶⁷ World Health Organization. Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. World Health Organization (SW); 2014. 59p. Report No.: 986.
- ⁶⁸ World Health Organization. The International Pharmacopoeia. World Health Organization, 2006. Ed 4.Vol. 1.
- ⁶⁹ Newton PN, Green MD, Fernández FM. Impact of poor-quality medicines in the 'developing' world. *Trends Pharmacol Sci.* 2010 Mar;31(3):99-101.
- ⁷⁰ The International Pharmaceutical Excipients Council and Pharmaceutical Quality Group. The Joint IPEC – PQG Good Manufacturing Practices Guide – for Pharmaceutical Excipients [Internet]. IPEC; 2006. 42p. Disponible en: [http://ipec-europe.org/UPLOADS/IPEC_PQG_GMP_Guide_2006\(1\).pdf](http://ipec-europe.org/UPLOADS/IPEC_PQG_GMP_Guide_2006(1).pdf)
- ⁷¹ Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use Text with EEA relevance. [Internet]. Disponible en: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.C_.2015.095.01.0010.01.ENG
- ⁷² FDA. Guidance for Industry - Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients [Internet]. Department of Health and Human Services (US); 2005 May. 12p. Doc No. J:\!GUIDANC\5544fnlcln2.doc.
- ⁷³ World Health Organization. Good trade and distribution practices for pharmaceutical starting materials. WHO (SW); 2003. 19p. Report No. 917.
- ⁷⁴ Da Silva PT, Domínguez-Gil A, Teixeira da Silva P. Medicamentos falsificados. Todo lo que debemos saber. Salamanca: [el autor]; 2015. 319 p.
- ⁷⁵ Syhakhang L, Lundborg CS, Lindgren B, Tomson G. The quality of drugs in private pharmacies in Lao PDR: a repeat study in 1997 and 1999. *Pharm World Sci.* 2004;26:333-8.
- ⁷⁶ Conway J, Bero L, Ondari C, Wasan KM. Review of the quality of pediatric medications in developing countries. *J Pharm Sci.* 2013 May;102(5):1419-33.
- ⁷⁷ Schier JG, Rubin CS, Miller D, Barr D, McGeehin MA. Medication-associated diethylene glycol mass poisoning: a review and discussion on the origin of contamination. *J Public Health Policy.* 2009 Jul;30(2):127-43.
- ⁷⁸ Morelle J, Kanaan N, Hantson P. The Case: Cranial nerve palsy and acute renal failure after a 'special drink'. *Kidney Int.* 2010 Mar;77(6):559-60.
- ⁷⁹ Wordley E. Diethylene Glycol Poisoning: Report on Two Cases. *J Clin Pathol.* 1947 Nov;1(1):44-6.
- ⁸⁰ Alfred S, Coleman P, Harris D, Wigmore T, Stachowski E, Graudins A. Delayed neurologic sequelae resulting from epidemic diethylene glycol poisoning. *Clinical toxicology.* 2005;43(3):155-9.
- ⁸¹ Alkahtani S, Sammons H, Choonara I. Epidemics of acute renal failure in children (diethylene glycol toxicity). *Arch Dis Child.* 2010 Dec;95(12):1062-4.

-
- ⁸² Pilosuryl and severe diethylene glycol intoxication. *Prescrire Int.* 2004 Apr;13(70):59.
- ⁸³ Helali AM, Iqbal J, Islam Z, Haque M. The Evolving Role of Pharmacovigilance and Drug Safety: The Way Forward for Bangladesh. *International Journal of Pharmaceutical Research.* 2014;6(4):31-7.
- ⁸⁴ Bowie MD, McKenzie D. Diethylene Glycol Poisoning in Children. *S. Afr. Med. J.* 1972;46:931-4.
- ⁸⁵ Barr DB, Barr JR, Weerasekera G, et al. Identification and quantification of diethylene glycol in pharmaceuticals implicated in poisoning epidemics: an historical laboratory perspective. *J Anal Toxicol.* 2007 Jul-Aug;31(6):295-303.
- ⁸⁶ International Conference of Harmonization. Good Manufacturing Practice Guide For Active Pharmaceutical Ingredients. ICH; 2000 Nov. 49p. Doc No.: Q7A.
- ⁸⁷ World Health Organization. WHO Annex 2 - Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. WHO (SW); 2011. 60p. Report No. 961.
- ⁸⁸ Eudralex. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use [Internet]. European Commission. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
- ⁸⁹ FDA. FDA Advises Consumers to Avoid Toothpaste From China Containing Harmful Chemical. News & Events.[Internet]. 2007 Jan 6 [citado en 2015 Ago 10]; Press announcement [cerca 1 p.]. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108927.htm>
- ⁹⁰ 4 International Media & Newspapers [Internet]. c2006-2016 [citado en 21 Mayo 2016]. Disponible en: <http://www.4imn.com/>
- ⁹¹ IPS: Inter Press Service [homepage en internet]. Roma: IPS – Inter Press Service. C2016 [citado en 21 Mayo 2016]. Disponible en: <http://www.ipsnews.net/>
- ⁹² US National Library of Medicine. Publication Characteristics (Publication Types) with Scope Notes – 2016 MeSh Edition [Internet]. Bethesda, MD. 2014 Aug 6 [updated 2016 Apr 12; citado 2016 May 5]. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/mesh/pubtypes.html>
- ⁹³ Osinusi K, Sodeinde O, Ambe JP, et al. Diethylene Glycol Poisoning in Nigerian Children. *Nigerian Journal of Pediatrics.* 1991;18(3):87-93
- ⁹⁴ Okuonghae HO, Ighogboja IS, Lawson JO, Nwana EJ. Diethylene glycol poisoning in Nigerian children. *Ann Trop Paediatr.* 1992;12(3):235-8.
- ⁹⁵ Acute renal failure secondary to ingestion of adulterated paracetamol syrup, Plateau and Oyo States, June-September 1990. *Nigerian Bull Epidemiol.* 1991;1:5-7.
- ⁹⁶ Wax PM. It's happening again--another diethylene glycol mass poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1996;34(5):517-20.
- ⁹⁷ McKenzie K. Epidemic of acute renal failure in Haiti. *BMJ.* 1996 Jul 13;313(7049):70-1.
- ⁹⁸ Oshikoya KA, Senbanjo IO. Medicine turned poison for children in Nigeria. *West Afr J Med.* 2010 Jul-Aug;29(4):278-9.
- ⁹⁹ Hanif M, Mobarak MR, Ronan A, Rahman D, Donovan JJ Jr, Bennish ML. Fatal renal failure caused by diethylene glycol in paracetamol elixir: the Bangladesh epidemic. *BMJ.* 1995 Jul 8;311(6997):88-91.
- ¹⁰⁰ Hanif M. Diethylene glycol implicated in fatal renal failure in Bangladeshi children. *Reactions Weekly.* 1995(Jul);560(1):5.
- ¹⁰¹ Hossain M. Other factors may have contributed to epidemic of renal failure. *British Medical Journal.* 1995;311(7010):950-1.

-
- ¹⁰² Bogdanich W, Hooker J. From China to Panama, a trail of poisoned medicine. *New York Times* [Internet]. 2007 May 6. [citado 2016 Abr]; Americas [cerca 14 p.]. Disponible en: <http://www.nytimes.com/2007/05/06/world/americas/06poison.html>
- ¹⁰³ Zepeda MG. De Bangladesh a Panamá: brotes de insuficiencia renal aguda por consumo de dietilenglicol. *Rev Fac Med UNAM*. 2007;50(1):25-7.
- ¹⁰⁴ Drut R, Quijano G, Jones MC, Scanferla P. [Pathologic findings in diethylene glycol poisoning]. *Medicina (B Aires)*. 1994;54(1):1-5.
- ¹⁰⁵ Lindberg DA. The NLM and Grateful Med: promise, public health and policy. *Public Health Reports*. 1996;111:552-5.
- ¹⁰⁶ Bogdanich W. FDA Tracked Poisoned Drugs, but Trail Went Cold in China. *The New York Times* [internet]. 2007 Jun 17 [citado 2016 Abr]. Health [cerca 10 p.]. Disponible en: http://www.nytimes.com/2007/06/17/health/17poison.html?_r=0
- ¹⁰⁷ Piola JC. Dietilenglicol y metanol: unidos por el mecanismo de toxicidad y por los brotes masivos [internet]. 2011 [accedido 2015 Sep]. Disponible en: https://www.google.pt/?gws_rd=ssl#q=Dietilenglicol+y+metanol:+unidos+por+el+mecanusmos+de+toxicidad+y+p
- ¹⁰⁸ Baffi P, Elneser S, Baffi M, et al. Quantitative determination of diethylene glycol contamination in pharmaceutical products. *J AOAC Int*. 2000 Jul-Aug;83(4):793-801.
- ¹⁰⁹ Altman LK. Contaminated Anti-Fever Drug Kills at Least 30 Children in Haiti. *New York Times* [Internet]. 1996 Jun 26. [citado 2016 Abr]; World [cerca 2p.]. Disponible en: <http://www.nytimes.com/1996/06/26/world/contaminated-anti-fever-drug-kills-at-least-30-children-in-haiti.html>
- ¹¹⁰ Centers for Disease Control and Prevention. Fatalities associated with ingestion of diethylene glycol-contaminated glycerin used to manufacture acetaminophen syrup--Haiti, November 1995-June 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1996 Aug 2;45(30):649-50.
- ¹¹¹ McCarthy M. Syrup contamination linked to Haitian child deaths. *The Lancet*. 1996 ;348(9024):394.
- ¹¹² Scalzo AJ. Diethylene glycol toxicity revisited: the 1996 Haitian epidemic. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1996;34(5):513-6.
- ¹¹³ World Health Organization. Deadly paediatric drugs: Diethylene glycol again. *WHO Drug Information*. 1996;10(2):84.
- ¹¹⁴ Un sirop défectueux tue plusieurs dizaines d'enfants haitiens. *Rev Prescr*. 1997;17(172):303.
- ¹¹⁵ Woolf AD. The Haitian diethylene glycol poisoning tragedy: a dark wood revisited. *JAMA*. 1998 Apr 15;279(15):1215-6.
- ¹¹⁶ O'Brien KL, Selanikio JD, Hecdiver C, et al. Epidemic of pediatric deaths from acute renal failure caused by diethylene glycol poisoning. *JAMA*. 1998 Apr 15;279(15):1175-80.
- ¹¹⁷ Diethylene glycol poisoning associated with paracetamol liquid formulations. *Adverse Drug React Toxicol Rev*. 1998 Nov;17(4):207-8.
- ¹¹⁸ Griffin JP. Diethylene glycol poisoning associated with paracetamol liquid formulations. *Adverse Drug Reactions and Toxicological Reviews*. 1998;17(4):207-8.
- ¹¹⁹ Pierce G. Glycerol contaminated with diethylene glycol. *WHO Drug Information*. 1998;12 (3):129-30.
- ¹²⁰ Junod SW. Diethylene glycol deaths in Haiti. *Public Health Rep*. 2000 Jan-Feb;115(1):78-86.
- ¹²¹ Anisfeld MH. Death by GMPs. *Journal of GXP compliance*. 2008;12 (3): 24-8.
- ¹²² Brown CA, Brown SA. Food and pharmaceuticals. Lessons learned from global contaminations with melamine/cyanuric acid and diethylene glycol. *Vet Pathol*. 2010 Jan;47(1):45-52.

-
- ¹²³ Rolle IV, Pearson ML, Nsubuga P. Fifty-five years of international epidemic-assistance investigations conducted by CDC's disease detectives. *Am J Epidemiol*. 2011;174(Suppl):S97-S112.
- ¹²⁴ Falk H, Briss P. Environmental - and injury-related epidemic-assistance investigations, 1946-2005. *Am J Epidemiol*. 2011 Dec 1;174(11 Suppl):S65-79.
- ¹²⁵ Schwartzbord JR, Emmanuel E, Brown DL. Haiti's food and drinking water: a review of toxicological health risks. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013 Nov;51(9):828-33.
- ¹²⁶ Hari P, Jain Y, Kabra SK. Fatal encephalopathy and renal failure caused by diethylene glycol poisoning. *J Trop Pediatr*. 2006 Dec;52(6):442-4.
- ¹²⁷ Singh J, Dutta AK, Khare S, et al. Diethylene glycol poisoning in Gurgaon, India, 1998. *Bull World Health Organ*. 2001;79(2):88-95.
- ¹²⁸ Kumar A. Diethylene glycol poisoning in Gurgaon, Haryana, India, 1998. *Bull World Health Organ*. 2001;79(7):686.
- ¹²⁹ Primo-Carpenter J. Matrix of drug quality reports in USAID-assisted countries [internet]. 2006 [actualizado 5 Jun 2006; citado May 2016]. Disponible en: http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/Pnadh099.pdf
- ¹³⁰ Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Pilosuryl et atteintes rénales graves [internet]. 2003 [actualizado 27 Jun 2003; citado May 2016]. Disponible en: website <http://afssaps.sante.fr>
- ¹³¹ Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Pilosuryl - nouveau cas d'insuffisance rénale postérieur à la suspension de l'Autorisation de mise dur marché [internet]. 2003 [actualizado 3 Sep 2003; citado May 2016]. Disponible en:<http://afssaps.sante.fr>
- ¹³² Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Suspension de l'autorisation de mise dur le marché de la spécialité pharmaceutique Urosiphon [internet]. 2004 [actualizado 26 Jan 2004; citado May 2016]. Disponible en: <http://afssaps.sante.fr>
- ¹³³ Diethylene glycol: urosiphon withdrawal. *Prescrire Int*. 2004 Jun;13(71):105.
- ¹³⁴ Pilosuryl and severe diethylene glycol intoxication. *Prescrire Int*. 2004 Apr;13(70):59. [translated from *Rev Prescrire* September 2003;23(242):590].
- ¹³⁵ Olivier P, Montastruc JL. The nature of the scientific evidence leading to drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2006;15(11):808-12.
- ¹³⁶ Nine killed by fake Chinese Drug. *BBC News* [internet]. 2006 May 22 [citado May 2016]; Asia-Pacific [cerca 1 screen]. Disponible en: <http://news.bbc.co.uk/2/hi/asia-pacific/5003548.stm>
- ¹³⁷ Tremblay JF. Faulty Drug Kills Five People In China. *Chemical & Engineering News* [Internet]. 2006 May 22 [citado may 2016]; 84(21):11. Disponible en:<http://cen.acs.org/articles/84/i21/Faulty-Drug-Kills-Five-People.html>
- ¹³⁸ Xuequan M. Death toll from contaminated drug rises to 14 in S China. *Xinhuanet* [internet]. 2008 Jan 23 [citado May 2016]; Window of China [cerca 1 screen]. Disponible en: http://news.xinhuanet.com/english/2008-01/24/content_7482979.htm
- ¹³⁹ Lin BL, Zhao ZX, Chong YT, et al. Venous diethylene glycol poisoning in patients with preexisting severe liver disease in China. *World J Gastroenterol*. 2008 May 28;14(20):3236-41.
- ¹⁴⁰ Peng XM, Huang MX, Gu L, Lin BL, Chen GH. Characteristics of patients with liver disease intravenously exposed to diethylene glycol in China 2006. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009 Feb;47(2):124-31.
- ¹⁴¹ McGinnis M. Matrix of Drug Quality Reports Affecting USAID-assisted Countries [internet]. Agency for International Development (US); 2009 [atualizado 1 Sep 2009; citado May 2016]. Disponible en: http://www.pharmamanufacturing.com/assets/Media/0911/USP_DrugQualityMatrix.pdf

-
- ¹⁴² Luo MY, Lin BL, Gao ZL. Clinical features, laboratory findings and imaging appearances of venous diethylene glycol poisoning in patients with liver disease. *Chin Med J (Engl)*. 2009 Oct 5;122(19):2315-20.
- ¹⁴³ Lin CS, Cai QX, Huang ZL, et al. Diethylene glycol poisoning and liver function following accidental diethylene glycol injection. *EXCLI Journal*. 2012;11:98-107.
- ¹⁴⁴ Blanco TN. Ilícitos farmacéuticos: una visible realidad oculta. *Gac Méd Caracas*. 2013;121(4):273-293.
- ¹⁴⁵ In brief: Cough syrup kills 22 in Panama. *BMJ* [internet]. 2006 Oct 21 [citado May 2016]; 333:822. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/bmj/333/7573/822.2.full.pdf>
- ¹⁴⁶ World Health Organization. Panama Mystery illness traced to diethylene glycol. *Who Drug Information*. 2006;20(4):248
- ¹⁴⁷ Cañas M. Intoxicación con medicamentos en Panamá: Otra vez el dietilenglicol y crisis sanitaria. *Boletín Fármacos*. 2007;10(1):41-6.
- ¹⁴⁸ Schier J, Algren A. Medical toxicology and public health-update on research and activities at the Centers for Disease Control and Prevention and the Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *J Med Toxicol*. 2007 Jun;3(2):85.
- ¹⁴⁹ Wade J. The Bittersweet Poison in the Prescription Drug Supply Chain. *Risk Management*. 2007;54(7):12.
- ¹⁵⁰ La prensa: Saldo final del dietilenglicol [internet]. 2007 nov 7 [citado en May 2016]; Noticia [cerca 1 screen]. Disponible en: <http://www.sertox.com.ar/modules.php?name=News&file=article&sid=405>
- ¹⁵¹ Haller C. Made in China. *J Med Toxicol*. 2008 Jun;4(2):141-2.
- ¹⁵² Rentz ED, Lewis L, Mujica OJ, et al. Outbreak of acute renal failure in Panama in 2006: a case-control study. *Bull World Health Organ*. 2008 Oct;86(10):749-56.
- ¹⁵³ Megarbane B. [Masse poisoning: A never-ending story. Reanimation...]. 2008 Oct;17 (7):708-10. [French]
- ¹⁵⁴ Preston C, Valdez ML, Bond K. Strengthening medical product regulation in low- and middle-income countries. *PLoS Med*. 2012;9(10):e1001327.
- ¹⁵⁵ Buckley GJ. The Effects of Falsified and Substandard Drugs. In: Gillian J. Buckley and Lawrence O. Gostin, Editors. *Countering the Problem of Falsified and Substandard Drugs*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2013 May 20. p. 55-6.
- ¹⁵⁶ Schier JG, Hunt, DR, Perala A, et al. Characterizing concentrations of diethylene glycol and suspected metabolites in human serum, urine, and cerebrospinal fluid samples from the Panama DEG mass poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013 Dec;51(10):923-9.
- ¹⁵⁷ Turner MM. A double dose of fear: A theory-based content analysis of news articles surrounding the 2006 cough syrup contamination crisis in Panama. *Risk Management*. 2013;15(2):79-99.
- ¹⁵⁸ Conklin L, Sejvar JJ, Kieszak S, et al. Long-term renal and neurologic outcomes among survivors of diethylene glycol poisoning. *JAMA Intern Med*. 2014 Jun;174(6):912-7.
- ¹⁵⁹ Brent J. Lessons learned from yet another episode of diethylene glycol poisoning: it happened before and it happened again. *JAMA Intern Med*. 2014 Jun;174(6):918-9.
- ¹⁶⁰ Sosa NR, Rodriguez GM, Schier JG, Sejvar JJ. Clinical, laboratory, diagnostic, and histopathologic features of diethylene glycol poisoning--Panama, 2006. *Ann Emerg Med*. 2014 Jul;64(1):38-47.
- ¹⁶¹ Nigeria baby poison deaths rise. *BBC* [internet]. 2009 Feb 3 [citado May 2016]; Africa [cerca 1 screen]. Disponible en: <http://news.bbc.co.uk/1/hi/world/africa/7874723.stm>

-
- ¹⁶² Polgreen L. 84 Children Are Killed by Medicine in Nigeria. *The New York Times* [Internet]. 2009 Feb 6 [citado May 2016]; Africa [cerca.9p.]. Disponible en: http://www.nytimes.com/2009/02/07/world/africa/07nigeria.html?_r=0
- ¹⁶³ Riska O. [Children are killed by poisoned drugs in Nigeria]. *Tidsskr NorLaegeforen*. 2009 Mar 12;129(6):546.
- ¹⁶⁴ Arrests in Nigeria Baby Poisoning. *BBC News* [internet]. 2009 Mar 21 [citado May 2016]; Africa [cerca 1 screen]. Disponible en:<http://news.bbc.co.uk/2/hi/africa/7884202.stm>.
- ¹⁶⁵ Bonati M. Once again, children are the main victims of fake drugs. *Arch Dis Child*. 2009 Jun;94(6):468.
- ¹⁶⁶ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fatal poisoning among young children from diethylene glycol-contaminated acetaminophen - Nigeria, 2008-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 Dec 11;58(48):1345-7.
- ¹⁶⁷ Akuse RM, Eke FU, Ademola AD, et al. Diagnosing renal failure due to diethylene glycol in children in a resource-constrained setting. *Pediatr Nephrol*. 2012 Jun;27(6):1021-8.
- ¹⁶⁸ Osunde C. Managing the Risks of Business Ethics in a Nigerian Environment. *The SIJ Transactions on Industrial, Financial & Business Management*. 2014 Mar-Abr;2(2):33-8.
- ¹⁶⁹ Taylor P. Arrest warrants issued after DEG kills 26 infants in Bangladesh. *Security Pharma* [internet]. 2014 [citado Abril 2016]; *News Archive* [cerca 1 screen]. Disponible en: <https://www.securindustry.com/pharmaceuticals/arrest-warrants-issued-after-deg-kills-26-infants-in-bangladesh/s40/a206/#.VwvkhkJgn4Y>
- ¹⁷⁰ Garuba HA, Kohler JC, Huisman AM. Transparency in Nigeria's public pharmaceutical sector: perceptions from policy makers. *Globalization and Health*. 2009;5:14.
- ¹⁷¹ Oshikoya KA, Senbanjo IO. Providing safe medicines for children in Nigeria: The impediments and remedies. *Annals of African Medicine*.2010;9(4):203-12.
- ¹⁷² Isah AO, Pal Sn, Olsson S, Doodoo A, Bencheikh RS. Specific features of medicines safety and pharmacovigilance in Africa. *Ther Adv Drug Saf*. 2012;3(1):25-34.
- ¹⁷³ Weigmann K. Elixirs of death. *EMBO reports*. 2013;7(14):597-600.
- ¹⁷⁴ Cliff-Eribo KO, Sammons H, Star K, Ralph Edwards I, Osakwe A, Choonara I. Adverse drug reactions in Nigerian children: a retrospective review of reports submitted to the Nigerian Pharmacovigilance Centre from 2005 to 2012. *Paediatr Int Child Health*. 2016 Nov. 36(4):300-304.
- ¹⁷⁵ Ehikwe AE, Eze FJ, Odigbo BE. Social marketing communications for check-mating sales of fake and adulterated drugs in Nigeria. *British Journal of Marketing Studies*. 2015; 3(7):30-49.
- ¹⁷⁶ Ebenezer CJ. *Pharmaceutical Quality and Policy in Nigeria: Stakeholder Perspectives and Validation of the Mobile Authentication Service* [Doctor of Philosophy]. London (UK):University College of London; 2015 Jan.461 p.
- ¹⁷⁷ National Agency for Food and Drug Administration and Control National Agency for Food and Drug Administration and Control homepage [Internet]. Nigeria; c2013 [cited 2016 May 31]. Disponible en: <http://www.nafdac.gov.ng/>
- ¹⁷⁸ Chetley A. Bangladesh: Delays for revised drug policy. *The Lancet*.1993;341:622.
- ¹⁷⁹ Shill MC, Das AK. Medication practices in Bangladesh-Roles of pharmacists at current circumstances. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2011;3(Suppl 4):5-8.
- ¹⁸⁰ Directorate General of Drug Administration. Directorate General of Drug Administration homepage [Internet]. Dhaka; c2013 [cited 2016 May 31]. Disponible en: <http://www.dgda.gov.bd/>
- ¹⁸¹ Valencia M. Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. In: [Internet] [localización desconocida]: *Farmacología Medica*; [cited 2016 May 31]. [16 p.]. Disponible en: http://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/13_farmacovigi.pdf

-
- ¹⁸² Vasen F. Regulación tecnológica y valores sociales: un análisis del caso farmacéutico. *Scientiae Studia*. 2008;6(3):409-26.
- ¹⁸³ Saracco M. Recomendaciones para la atención de las intoxicaciones por glicoles [Internet]. Mendoza: Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico, Ministerio de Salud; 2014 [citado en 2016 31 May]: 4 p. Disponible en: <http://salud.mendoza.gov.ar/wp-content/uploads/sites/16/2014/10/Recomendaciones-Intoxicaci%C3%B3n-Glicoles.pdf>
- ¹⁸⁴ ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica homepage [Internet]. Caba; [cited 2016 May 31]. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/principal.asp>
- ¹⁸⁵ Ministerio del Poder Popular para la Salud. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" homepage [Internet]. Caracas; [cited 2016 May 31]. Disponible en: <http://www.inhrr.gob.ve/>
- ¹⁸⁶ Ministry of Health and Family Welfare. Central Drugs Standard Control Organization homepage [Internet]. India; c2014 [cited 2016 May 31]. Disponible en: <http://www.cdsc.nic.in/forms/Default.aspx>
- ¹⁸⁷ Leblanc H, Milek F. Good pharmaceutical trade and distribution practices. *WHO Drug Information*. 2001;15(1):2-6.
- ¹⁸⁸ National Agency for the Safety of Medicine. National Agency for the Safety of Medicine homepage [Internet]. Saint-Denis; c2016 [cited 2016 May 31]. Disponible en: <http://www.ansm.sante.fr/>
- ¹⁸⁹ CFDA. China Food and Drug Administration homepage [Internet]. Beijing; [cited 2016 May 31]. Disponible en: <http://eng.sfda.gov.cn/WS03/CL0755/>
- ¹⁹⁰ Drug inspections and approvals to be tougher. *Shanghai Daily* [Internet]. 2007 Feb 28. [citado 2016 Jun]; Nation [cerca 2 screens]. Disponible en: <http://www.shanghaidaily.com/news2007/20070228/307380>
- ¹⁹¹ Crackdown on fake drug producers. *Shanghai Daily* [Internet]. 2007 Nov 30. [citado 2016 Jun]; Nation [cerca 2 screens]. Disponible en: <http://www.shanghaidaily.com/news2007/20071130/339972>
- ¹⁹² Jia H. Chinese legislation to increase drug safety. *Royal Society of Chemistry* [Internet]. 2007 aug [citado 2016 Jun]; News [cerca 2 screens]. Disponible en: <https://www.chemistryworld.com/news/chinese-legislation-to-increase-drug-safety/3000987.article>
- ¹⁹³ Hooker J; Bogdanich W. Agreement With China to Regulate Some Drugs. *New York Times* [Internet]. 2007 Dic 12. [citado 2016 Jun]; World Business [cerca 2 p.]. Disponible en: <http://www.nytimes.com/2007/12/12/business/worldbusiness/12safety.html>
- ¹⁹⁴ Guana X, Liangb H, Xueb Y, Shi L. An analysis of China's national essential medicines policy. *Journal of Public Health Policy*. 2012;32(3):305–19.
- ¹⁹⁵ Ministerio de Salud de la República de Panamá. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas [Internet]. Panamá; c2012-2016 [cited 2016 May 31]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pa/direccion/direccion-nacional-de-farmacia-y-drogas>
- ¹⁹⁶ Pinzón KL. Empiezan reuniones para regular la ley del dietilene glycol. *La Prensa* [Internet]. 2011 Feb 20 [citado 2016 Jun]; Política [cerca 1 screen]. Disponible en: http://www.prensa.com/politica/Empiezan-reuniones-regular-dietilene-glycol_0_3050
- ¹⁹⁷ Molina UC. Se dividen las tareas asignadas por Torrijos. *La Prensa* [Internet]. 2006 Nov 15 [citados 2016 Jun]; Política [cerca 1 screen]. Disponible en: http://www.prensa.com/politica/dividen-tareas-asignadas-Torrijos_0_1882311791.html
- ¹⁹⁸ Álvarez-Falconí PP. Decisiones en reacciones adversas a medicamentos, intoxicaciones y respuestas inesperadas de productos naturales como problema de salud pública. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2007; 24(4):405-26.
- ¹⁹⁹ de León J. Crecen inquietudes sobre la unificación. *La Prensa* [Internet]. 2007 Nov 28 [citado 2016 Jun]; Política [cerca 2 screens]. Disponible en: http://www.prensa.com/politica/Crecen-inquietudes-unificacion_0_2165783455.html

-
- ²⁰⁰ Gil EM. Proveedores critican nuevas reglas. La Prensa [Internet]. 2007 Jun 1 [citado 2016 Jun]; Política [cerca 1 screen]. Disponible en: http://www.prensa.com/politica/Proveedores-critican-nuevas-reglas_0_2030797182.html
- ²⁰¹ Batista JL. Nueva reglamentación sobre dietilene glycol. La Prensa [Internet]. 2007 May 11 [citado 2016 Jun]; Política [cerca 1 screen]. Disponible en: http://www.prensa.com/politica/Nueva-reglamentacion-dietilene-glycol_0_2015048556.html
- ²⁰² Molina UC. Acuerdan metodología y rechazan discutir el Anas. La Prensa [Internet]. 2007 Mar 10 [citado 2016 Jun]; Política [cerca 1 screen]. Disponible en: http://www.prensa.com/politica/Acuerdan-metodologia-rechazan-discutir-Anas_0_1968553191.html
- ²⁰³ Holder K. Una tragedia por incumplir la ley. La Prensa [Internet]. 2009 Oct 26 [citado 2016 Jun]; Opinión [cerca 1 screen]. Disponible en: http://impresa.prensa.com/opinion/tragedia-incumplir-ley_0_2689231227.html
- ²⁰⁴ Benjamin AT. Indignación por incumplimiento del Gobierno. La Prensa [Internet]. 2009 Jan 05 [citado 2016 Jun]; política [cerca 1 screen]. Disponible en: http://www.prensa.com/politica/Indignacion-incumplimiento-Gobierno_0_2468753251.html
- ²⁰⁵ Carrera RD. Ahora le toca al pueblo defender su salud. La Prensa [Internet] 2009 Oct 27 [citado 2016 Jun]; Opinión [cerca 2 screens]. Disponible en: http://impresa.prensa.com/opinion/Ahora-toca-pueblo-defender-salud_0_2689981127.html
- ²⁰⁶ Ríos VC. Ministro de Salud defiende reformas a ley de medicamentos. La Prensa [Internet]. 2010 Ago 20 [citado Jun 2016]. Locales [cerca 1 screen]. Disponible en: http://www.prensa.com/locales/Ministro-Salud-defiende-reformas-medicamentos_0_2912708932.html
- ²⁰⁷ Carrera RD. Peligrosa regulación de medicamentos. La Prensa [Internet]. 2011 Oct 11. [citado 2016 Jun]; Opinión [cerca 2 screens]. Disponible en: http://impresa.prensa.com/opinion/Peligrosa-regulacion-medicamentos-Ruben-Carrera_0_3225427601.html
- ²⁰⁸ Piden mayor consulta para el nuevo "Código Sanitario". La Prensa [Internet]. 2013 Mar 01. [citado 2016 Jun]; Panorama [cerca 3 screens]. Disponible en: http://impresa.prensa.com/panorama/Piden-mayor-consulta-Codigo-Sanitario_0_3615388518.html
- ²⁰⁹ Asamblea evalúa proyecto de ley que beneficiará a víctimas de dietilenglicol. La Prensa [Internet]. 2014 Oct 27 [citado 2016 Jun]; Redacción de prensa [cerca de 1 screen]. Disponible en: http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/Asamblea-proyecto-beneficiara-victimas-dietilenglicol_2_4059364024.html
- ²¹⁰ Modificarán ley sobre derechos de víctimas del dietilene glycol. La Prensa [Internet]. 2014 Nov 4 [citado 2016 Jun]; Panorama [cerca 1 screen]. Disponible en: http://impresa.prensa.com/panorama/Modificaran-derechos-victimas-dietilene-glycol_0_4065343478.html
- ²¹¹ Más derechos a Justicia brindan a víctimas del jarabe dietilenglicol. El Siglo [Internet]. 2015 Ene 29 [citado 2016 Jun]; Redacción Digital La Estrella [cerca 1 screen]. Disponible en: <http://elsiglo.com/panama/derechos-justicia-brindan-victimas-jarabe-dietilenglicol/23839906>
- ²¹² Gustavo A, Aparicio O. Asamblea aprueba beneficios para afectados por dietilene glycol. La Prensa [Internet]. 2015 Mar 30 [citado 2016 Jun]; Locales – Sociedad [cerca 1 screen]. Disponible en: http://www.prensa.com/sociedad/Aprueban-pension-vitalicia-afectados-dietilenglicol_0_4174832668.html
- ²¹³ Presidente sancionó ley que da pensiones a afectados con dietilenglicol. El Siglo [Internet]. 2015 Abr 7 [citado 2016 Jun]; Redacción El Siglo [cerca 1 screen]. Disponible en: <http://elsiglo.com/panama/presidente-sanciono-pensiones-afectados-dietilenglicol/23856607>

-
- ²¹⁴ Presidente Martinelli entrega pensión alimenticia a afectados con el dietilenglicol. MINSA [Internet]. 2013 Nov 28 [citado 2016 Jun]; Noticias de Prensa [cerca 2 screens]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pa/noticia/presidente-martinelli-entrega-pension-alimenticia-afectados-con-el-dietilenglicol>
- ²¹⁵ Reformas a la ley 1 pondrá fin a desabastecimiento de medicamentos. MINSA [Internet]. 2010 Ago 11 [citado 2016 Jun]; Noticias de Prensa [cerca 2 screens]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pa/noticia/reformas-la-ley-1-pondra-fin-desabastecimiento-de-medicamentos>
- ²¹⁶ Osterberg RE, See NA. Toxicity of excipients—A Food and Drug Administration perspective. *International Journal of Toxicology*. 2003;22:377–80.
- ²¹⁷ Peek R. FDA issues statement on diethylene glycol and melamine food contamination. *Gastroenterology*. 2007;133:5.
- ²¹⁸ U.S. Food and Drug Administration: Guidance for industry on testing of glycerin for diethylene glycol [Internet]. FDA;2007 Apr16. 7p. Disponible en: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/cd06178.pdf>.
- ²¹⁹ Bush L. Learning from the diethylene glycol tragedies. *BioPharm International* [Internet]. 2007 Jul 01 [citado 2016 Jun]. Disponible en: <http://www.biopharminternational.com/editor-learning-diethylene-glycol-tragedies>
- ²²⁰ Sheehan C, Wang H, Moore K, Lafaver R, Griffiths J. Tools to ensure safe medicines: new monograph tests in USP-NF. *J Excipients and Food Chem*. 2010;1(2):33-39.
- ²²¹ DeStefano A. Adulteration and contamination awareness. *Pharmaceutical Technology* [Internet]. 2010 Nov 2 [citado 2016 Jun]. Disponible en: <http://www.pharmtech.com/inside-usp-adulteration-and-contamination-awareness>
- ²²² Villax G. GMP compliance of APIs—Finally!. *Chemistry Today*. 2006;24(2):36-9.
- ²²³ Kumar D, Dureja H. Pharmaceutical excipients: global regulatory issues. *Indonesian J. Pharm*. 2013;248(4):215 –21.
- ²²⁴ Milek F. Supply-chain security of pharmaceutical starting materials. *Pharmaceutical Technology Europe* [Internet]. 2014 Ago 01 [citado 2016 Jun]. Disponible en: <http://www.pharmtech.com/supply-chain-security-pharmaceutical-starting-materials>
- ²²⁵ Wise J. WHO criticised for ignoring drug dumping. *BMJ*. 1997;315(13):626.
- ²²⁶ Burns W. Counterfeit drugs kill! IMPACT -- International Medical Products Anti-Counterfeiting Task Force. Geneva, Switzerland: World Health Organization [Internet]. WHO; 2007 Abr 16 [citado 2016 Jun]. Disponible en: <http://www.who.int/entity/impact/finalbrochurewha2008a.pdf>.
- ²²⁷ Ravinetto RM, Boelaert M, Jacobs J, Pouget C, Luyckx C. Poor-quality medical products: time to address substandards, not only counterfeits. *Trop Med Inter Health*. 2012;17(11):1412–6.
- ²²⁸ Yadav S, Rawal G. Counterfeit drugs: problem of developing and developed countries. *Int jour Pharm Chem Anal*. 2015;2(1):46-50.
- ²²⁹ World Health Organization. Substandard, spurious, falsely labelled, falsified and counterfeit (SSFFC) medical products [Internet]. 2016 Ene [citado 2016 Ago]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/en/>
- ²³⁰ Growing threat from counterfeit medicines. *Bull World Health Organ*. 2010;88:247–8.
- ²³¹ Almuzaini T, Choonara I, Sammons H. Substandard and counterfeit medicines: a systematic review of the literature. *BMJ Open* 2013;3:e002923.
- ²³² Almuzaini T, Sammons H, Choonara I. Falsified and Substandard Medicines. In: Macleod S, Hill S, Koren G, Rane A, editors. *Optimizing Treatment for Children in the Developing World*. Switzerland; 2015. p. 81-95.

-
- ²³³ Weaver C, Whalen J. How Fake Cancer Drugs Entered U.S. The Wall Street Journal [Internet]. 2012 Jul 20 [citado 2016 Ago]; NYSports [cerca 1p.]. Disponible en: <http://www.wsj.com/articles/SB10001424052702303879604577410430607090226>
- ²³⁴ The World Bank. Indicators [Internet]. The World Bank Group; C2016 [citado en 10 Mayo 2017]. Disponible en: <http://data.worldbank.org/indicator?tab=all>
- ²³⁵ United Nations Conference on Trade and Development. World Economic Situation and Prospects 2014 [Internet]. United Nations Conference on Trade and Development; 2014. [citado en 10 Mayo 2017]. Disponible en: http://unctad.org/en/PublicationsLibrary/wesp2014_en.pdf
- ²³⁶ NAFDAC. NAFDAC enforcement of Mobile Authentication Service(MAS) [Internet]. 2014 Jul 14 [citado en 10 Mayo 2017]; Regulations [cerca 2 screens]. Disponible en: <http://www.nafdac.gov.ng/index.php/regulation/draft-regulations/item/244-nafdac-enforcement-of-mobile-authentication-servicemas>
- ²³⁷ Rahman M, Hossain MM. The bimodal mortality pattern of acute renal failure in children. *Renal Failure*1993;15:55–9.
- ²³⁸ Informe de la Directora General. Productos médicos de calidad subestándar, espurios, de etiquetado engañoso, falsificados o de imitación. 67.ª Asamblea Mundial De La Salud; 2014 Oct 10; Geneva; 2014 Oct; 17 p. Doc EB134/2014/REC/2. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ssffc/s/a_msm3.html
- ²³⁹ Current good manufacturing practices for finished pharmaceuticals. 21 C.F.R. Sect. 211. Chapter I (2016).
- ²⁴⁰ Directrices de 19 de marzo de 2015 sobre la evaluación formal de riesgos a efectos de determinar las prácticas correctas de fabricación apropiadas para los excipientes de medicamentos de uso humano (Texto pertinente a efectos del EEE), Pub. L. 2015/C 95/02 (Mar. 19, 2015).
- ²⁴¹ Sherma J. Analysis of counterfeit drugs by thin layer chromatography. *Acta Chromatographica*. 2007;19:5-20.
- ²⁴² Zhang G, Crews K, Wiseman H, et al. Application to Include Fomepizole on the WHO Model List of Essential Medicines. Message to: WHO. 2012 Nov. [citado 2017 May 15]. [85 p.0]. Disponible en: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/19/applications/Fomepizole_4_2_AC_Ad.pdf

9 - ANEXOS

9.1 - ANEXO I – Publicaciones de prensa escrita seleccionadas para análisis

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Argentina	Clarín	"No podía conmigo misma y tuve que pedir ayuda"	1997	http://edant.Clarín.com/diario/1997/07/29/c-00401d.htm
Argentina	Clarín	"Me atacaron porque nunca quise coimear"	1999	http://edant.Clarín.com/diario/1999/08/10/e-03704d.htm
Argentina	Clarín	La causa de los 25 muertos por propóleos quedó en la nada	1999	http://edant.Clarín.com/diario/1999/08/10/e-03601d.htm
Argentina	Clarín	China ejecuta al director del área de remedios y alimentos por corrupto	2007	http://edant.Clarín.com/diario/2007/07/11/elmundo/i-02201.htm
Argentina	Clarín	A los 51 años, murió la actriz Alicia Bruzzo	2007	http://edant.Clarín.com/diario/2007/02/13/um/m-01363088.htm
Argentina	Clarín	El mundo del espectáculo lamenta la temprana muerte de Alicia Bruzzo	2007	http://edant.Clarín.com/diario/2007/02/14/sociedad/s-04202.htm
Argentina	La Nación	La intoxicación con propóleos fue producto de un sabotaje	1999	http://www.lanacion.com.ar/138360-la-intoxicacion-con-propoleos-fue-producto-de-un-sabotaie
Argentina	La Nación	Cerraron el caso del propóleos	1999	http://www.lanacion.com.ar/149176-cerraron-el-caso-del-propoleos
Argentina	La Nación	Enfermera del diablo	1999	http://www.lanacion.com.ar/126200-enfermera-del-diablo
Argentina	La Nación	Advertencia de la OMS sobre medicamentos contaminados	2001	http://www.lanacion.com.ar/51509-advertencia-de-la-oms-sobre-medicamentos-contaminados
Argentina	La Nación	Alicia Bruzzo aún sufre por el propóleos	2006	http://www.lanacion.com.ar/809100-alicia-bruzzo-aun-sufre-por-el-propoleos
Argentina	La Nación	China ejecutó a un alto funcionario en medio de la alarma sanitaria	2007	http://www.lanacion.com.ar/924636-china-ejecuto-a-un-alto-funcionario-en-medio-de-la-alarma-sanitaria
Argentina	La Nación	Ultimo adiós a Alicia Bruzzo	2007	http://www.lanacion.com.ar/883672-ultimo-adios-a-alicia-bruzzo
Argentina	La Nación	Fue una gran actriz pasional	2007	http://www.lanacion.com.ar/883655-fue-una-gran-actriz-pasional
Bangladesh	The Daily Star	Renal failure of 20 kids to be probed	2009	http://www.thedailystar.net/news-detail-98027
Bangladesh	The Daily Star	1 more kid dies of paracetamol intake	2009	http://www.thedailystar.net/news-detail-98307
Bangladesh	The Daily Star	Tragic child deaths	2009	http://www.thedailystar.net/news-detail-98417
Bangladesh	The Daily Star	Culprits to be punished, units to be shut down	2009	http://www.thedailystar.net/news-detail-98937

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Bangladesh	The Daily Star	Probe body may submit report today	2009	http://www.thedailystar.net/news-detail-99071
Bangladesh	The Daily Star	Rid's syrup unauthorised, toxic element found	2009	http://www.thedailystar.net/news-detail-99261
Bangladesh	The Daily Star	Order issued to nab Rid bosses	2009	http://www.thedailystar.net/news-detail-100997
Bangladesh	The Daily Star	Submit reports by Nov 15	2009	http://www.thedailystar.net/news-detail-109831
Bangladesh	The Daily Star	Rid's fatal syrup still on shelves	2009	http://www.thedailystar.net/news-detail-100321
Bangladesh	The Daily Star	Special Feature - Laced with Poison	2009	http://archive.thedailystar.net/magazine/2009/08/01/special_feature.htm
Bangladesh	The Daily Star	Rid Pharma case hearing today	2009	http://www.thedailystar.net/news-detail-101743
Bangladesh	The Daily Star	Manslaughter	2009	http://archive.thedailystar.net/forum/2009/september/manslaughter.htm
Bangladesh	The Daily Star	Attach properties of Rid Pharma officials	2009	http://www.thedailystar.net/news-detail-106173
Bangladesh	The Daily Star	Toxic drugs slip thru' monitoring	2009	http://www.thedailystar.net/news-detail-106567
Bangladesh	The Daily Star	Rid boss surrenders to court with HC shield	2009	http://www.thedailystar.net/news-detail-109531
Bangladesh	The Daily Star	Rid Pharma boss lands in jail	2009	http://archive.thedailystar.net/newDesign/cache/cached-news-details-110545.html
Bangladesh	The Daily Star	Justice delayed, justice denied	2009	http://www.thedailystar.net/news-detail-113559
Bangladesh	The Daily Star	Police inaction irks court	2009	http://www.thedailystar.net/news-detail-114233
Bangladesh	The Daily Star	Guarantors asked to produce Adflame directors in court	2009	http://www.thedailystar.net/news-detail-115345
Bangladesh	The Daily Star	Plaintiff asked to testify after 16 yrs	2010	http://www.thedailystar.net/news-detail-135088
Bangladesh	The Daily Star	Fingers pointed at drug admin	2010	http://www.thedailystar.net/news-detail-159437
Bangladesh	The Daily Star	No charge framed	2011	http://www.thedailystar.net/news-detail-170545
Bangladesh	The Daily Star	Case goes into trial at last	2011	http://www.thedailystar.net/news-detail-177137
Bangladesh	The Daily Star	Rid case not heard for complainant's negligence	2011	http://www.thedailystar.net/news-detail-185888
Bangladesh	The Daily Star	Trial of Rid Pharma finally starts	2012	http://www.thedailystar.net/news-detail-222513

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Bangladesh	The Daily Star	Tragedy saw rise of an unsung hero	2012	http://www.thedailystar.net/tragedy-saw-rise-of-an-unsung-hero-34411
Bangladesh	The Daily Star	Drug adulteration verdict July 17	2014	http://www.thedailystar.net/drug-adulteration-verdict-july-17-32748
Bangladesh	The Daily Star	Death of 76 children: Verdict now July 22	2014	http://www.thedailystar.net/death-of-76-children-verdict-now-july-22-33729
Bangladesh	The Daily Star	Sick purposely?	2014	http://www.thedailystar.net/sick-purposely-33827
Bangladesh	The Daily Star	3 Adflame officials jailed for 10 yrs	2014	http://www.thedailystar.net/3-adflame-officials-jailed-for-10yrs-34393
Bangladesh	The Daily Star	A long wait for justice	2014	http://archive.thedailystar.net/news2014/toxic-syrup/a-long-wait-for-justice-34337
Bangladesh	The Daily Star	Shocked, they asked for probe	2014	http://archive.thedailystar.net/news2014/toxic-syrup/shocked-they-asked-for-probe-34413
Bangladesh	The Daily Star	Justice delayed, not denied	2014	http://www.thedailystar.net/justice-delayed-not-denied-34535
Bangladesh	The Daily Star	Star's report foiled bid to deny justice	2014	http://archive.thedailystar.net/news2014/toxic-syrup/stars-report-foiled-bid-to-deny-justice-34489
Bangladesh	The Daily Star	Winner one, win for all	2014	http://archive.thedailystar.net/news2014/toxic-syrup/winner-one-win-for-all-34488
Bangladesh	The Daily Star	Happy; yest feel sentence too soft	2014	http://archive.thedailystar.net/news2014/toxic-syrup/happy-yet-feel-sentence-too-soft-34490
Bangladesh	The Daily Star	Anguished father behind the story	2014	http://www.thedailystar.net/anguished-father-behind-the-story-34903
Bangladesh	The Daily Star	Keep him in prison till testimony ends	2014	http://www.thedailystar.net/keep-him-in-prison-till-testimony-ends-36256
Bangladesh	The Daily Star	Drug custodian was careless	2014	http://www.thedailystar.net/drug-custodian-was-careless-36923
Bangladesh	The Daily Star	The deadly world of fake medicine	2014	http://www.thedailystar.net/the-deadly-world-of-fake-medicine-37915
Bangladesh	The Daily Star	Drug court to give judgement Aug 13	2015	http://www.thedailystar.net/city/drug-court-give-judgement-aug-13-125095
Bangladesh	The Daily Star	Paracetamol adulteration: Verdict deferred to Aug 17	2015	http://www.thedailystar.net/country/paracetamol-adulteration-verdict-deferred-aug-17-126274
Bangladesh	The Daily Star	Deaths in toxic paracetamol: 6 officials jailed	2015	http://www.thedailystar.net/top-news/drug-adulteration-6-bcib-officials-jailed-128230
Bangladesh	The Daily Star	Law too weak to protect people	2015	http://www.thedailystar.net/frontpage/law-too-weak-protect-people-128512
Bangladesh	The Daily Star	Dhaka Drug Court to hold hearing on charge framing on September 6	2015	http://www.thedailystar.net/frontpage/5-summoned-sept-6-132001
China	China Daily	Four killed after using spurious drug	2006	http://www.chinadaily.com.cn/cndy/2006-05/16/content_590533.htm

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
China	China Daily	Pursuit of profits can kill	2006	http://www.chinadaily.com.cn/cndy/2006-05/17/content_592432.htm
China	China Daily	Four killed after using spurious drug	2006	http://www.chinadaily.com.cn/cndy/2006-05/16/content_590533.htm
China	China Daily	In brief (Page: 2, Date: 05/17/2006)	2006	http://www.chinadaily.com.cn/cndy/2006-05/17/content_592420.htm
China	China Daily	Panama importer 'to blame for deaths'	2007	http://www.chinadaily.com.cn/bizchina/2007-06/01/content_5416738.htm
China	China Daily	China executes former head of food and drug safety watchdog	2007	http://www.chinadaily.com.cn/olympics/2007-07/11/content_6005234.htm
China	China Daily	Nigeria infant drug toll hits 34, antidote flown in	2008	http://www.chinadaily.com.cn/world/2008-12/04/content_7271634.htm
China	Shanghai Daily	Death toll from fake drug rises to 5	2006	http://www.shanghaidaily.com/news2007/20060516/278142
China	Shanghai Daily	Pharma workers held in 4 deaths	2006	http://www.shanghaidaily.com/news2007/20060516/278135
China	Shanghai Daily	Death toll at 5 from tainted drug as probe expands	2006	http://www.shanghaidaily.com/news2007/20060517/278268
China	Shanghai Daily	Four more drugs of problem drugmaker unsafe	2006	http://www.shanghaidaily.com/news2007/20060518/278414
China	Shanghai Daily	Officials: 4 more tainted medicines linked to Qiqihar	2006	http://www.shanghaidaily.com/news2007/20060519/278492
China	Shanghai Daily	Drugmaker license suspended	2006	http://www.shanghaidaily.com/news2007/20060522/278688
China	Shanghai Daily	Fake drug in 2 Jiangsu deaths?	2006	http://www.shanghaidaily.com/news2007/20060530/280814
China	Shanghai Daily	Drug kills 10th, as one other listed as critical	2006	http://www.shanghaidaily.com/news2007/20060605/282132
China	Shanghai Daily	Suspect held as killer drug claims 4 victims	2006	http://www.shanghaidaily.com/news2007/20060515/277914
China	Shanghai Daily	City bans drugs from maker in scandal	2006	http://www.shanghaidaily.com/news2007/20060517/278293
China	Shanghai Daily	Hepatitis drug recall as caution	2006	http://www.shanghaidaily.com/news2007/20060518/278373
China	Shanghai Daily	Nationwide probe of tainted drugs and drug industry	2006	http://www.shanghaidaily.com/news2007/20060520/278619
China	Shanghai Daily	4 new deaths reported in fake drug scandal	2006	http://www.shanghaidaily.com/news2007/20060522/278736
China	Shanghai Daily	Death toll rises in fake-drug scandal	2006	http://www.shanghaidaily.com/news2007/20060523/278846
China	Shanghai Daily	Officials cite forged papers, exec inaction in fake drug	2006	http://www.shanghaidaily.com/news2007/20060524/278953

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
China	Shanghai Daily	Victim of fake medicine dying	2006	http://www.shanghaidaily.com/news2007/20060525/279115
China	Shanghai Daily	Official fired in fatal drug case	2006	http://www.shanghaidaily.com/news2007/20060720/286745
China	Shanghai Daily	Chemical trail of death links to Chinese companies	2007	http://www.shanghaidaily.com/news2007/20070509/315202
China	Shanghai Daily	Killer chemical 'was mislabeled'	2007	http://www.shanghaidaily.com/news2007/20070601/318041
China	Shanghai Daily	China closes 3 firms related to tainted products	2007	http://www.shanghaidaily.com/news2007/20070720/324139
China	Shanghai Daily	Plants closed in tough stand on food	2007	http://www.shanghaidaily.com/news2007/20070721/324265
China	Shanghai Daily	Drug inspections and approvals to be tougher	2007	http://www.shanghaidaily.com/news2007/20070228/307380
China	Shanghai Daily	Death for former drug chief who took bribes	2007	http://www.shanghaidaily.com/news2007/20070530/317762
China	Shanghai Daily	Former drug chief executed for taking bribes	2007	http://www.shanghaidaily.com/news2007/20070710/322808
China	Shanghai Daily	Crackdown on fake drug producers	2007	http://www.shanghaidaily.com/news2007/20071130/339972
China	Shanghai Daily	Tainted syrup kills 25 infants	2008	http://www.shanghaidaily.com/news/20081127/382259
China	Shanghai Daily	Tainted teething syrup kills 34 babies	2008	http://www.shanghaidaily.com/news/20081203/383139
China	Shanghai Daily	Toxic teething syrup claimed 84 in Nigeria	2009	http://www.shanghaidaily.com/world/Toxic-teething-syrup-claimed-84-in-Nigeria/shdaily.shtml
España	El Pais	Panamá exhuma los restos de 12 presuntas víctimas de una intoxicación	2007	http://internacional.elpais.com/internacional/2007/02/13/actualidad/1171321201_850215.html
España	El Pais	La "codicia" de una empresa española mató a 500 pobres, según la Seguridad Social de Panamá	2011	http://sociedad.elpais.com/sociedad/2011/10/07/actualidad/1317938416_850215.html
España	El Pais	Panamá demanda a España por el jarabe que mató a 170 personas	2013	http://sociedad.elpais.com/sociedad/2013/05/02/actualidad/1367522701_773046.html
España	Vanguardia	Al menos 34 niños han muerto en Nigeria por un jarabe para la dentición mientras llega un antídoto desde Londres	2008	http://www.lavanguardia.com/sucesos/20081204/53592702574/al-menos-34-ninos-han-muerto-en-nigeria-por-un-jarabe-para-la-denticion-mientras-llega-un-antidoto.html
España	Vanguardia	El Parlamento de Panamá aprueba el proyecto para reconocer a víctimas de jarabe tóxico	2015	http://www.lavanguardia.com/vida/20150331/54428580721/parlamento-panama-aprueba-proyecto-para-reconocer-a-victimas-de-jarabe-toxico.html
España	Vanguardia	El juicio de envenenamiento masivo de sustancia venenosa llega 10 años después	2016	http://www.lavanguardia.com/vida/20160313/40409841136/juicio-de-envenenamiento-masivo-de-sustancia-venenosa-llega-10-anos-despues.html
España	Vanguardia	Concluye el juicio por envenenamiento masivo en Panamá a la espera de sentencia	2016	http://www.lavanguardia.com/vida/20160409/40988051731/concluye-juicio-por-envenenamiento-masivo-en-panama-a-la-espera-de-sentencia.html
España	Vanguardia	El Tribunal Suprem rebutja un recurs de Panamá contra l'Estat i la Generalitat per un cas d'enverinament massiu	2016	http://www.lavanguardia.com/vida/20160517/401851881589/el-tribunal-suprem-rebutja-un-recurs-de-panama-contral-estat-i-la-generalitat-per-un-cas-d-enverinament-massiu.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
España	Vanguardia	El Supremo rechaza que España deba pagar por un envenenamiento masivo en Panamá	2016	http://www.lavanguardia.com/vida/20160517/401851371103/supremo-rechaza-que-espana-deba-pagar-por-un-envenenamiento-masivo-en-panama.html
Estados Unidos	NYT	Contaminated anti-fever drug kills at Least 30 children in Haiti	1996	http://www.nytimes.com/1996/06/26/world/contaminated-anti-fever-drug-kills-at-least-30-children-in-haiti.html
Estados Unidos	NYT	Panama: Tainted syrup now linked to deaths	2006	http://www.nytimes.com/2006/10/13/world/americas/13briefs-007.html
Estados Unidos	NYT	A killer in a medicine bottle shakes faith in Government	2006	http://www.nytimes.com/2006/10/16/world/americas/16panama.html
Estados Unidos	NYT	Panama: 5 Questioned in tainted medicine case	2006	http://www.nytimes.com/2006/10/20/world/americas/20briefs-006.html
Estados Unidos	NYT	From China to Panama, a trail of poisoned medicine	2007	http://www.nytimes.com/2007/05/06/world/americas/06poison.html
Estados Unidos	NYT	Chinese companyLinked to deaths wasn't licensed	2007	http://www.nytimes.com/2007/05/09/world/asia/09china.html
Estados Unidos	NYT	China sentences former drug fegulator to death	2007	http://www.nytimes.com/2007/05/29/world/asia/29cnd-drug.html
Estados Unidos	NYT	Ex-Chief of China Food and Drug Unit sentenced to death for fraft	2007	http://www.nytimes.com/2007/05/30/world/asia/30china.html
Estados Unidos	NYT	China Says 2 of Its companies played a role in poisonings	2007	http://www.nytimes.com/2007/06/01/world/asia/01panama.html
Estados Unidos	NYT	FDA tracked poisoned drugs, but trail went cold in China	2007	http://www.nytimes.com/2007/06/17/health/17poison.html?_r=0
Estados Unidos	NYT	As China's economy roars, consumers lack defenders	2007	http://www.nytimes.com/2007/07/08/world/asia/08china.html
Estados Unidos	NYT	China shuts 3 companies over safety of products	2007	http://www.nytimes.com/2007/07/21/business/21food.html
Estados Unidos	NYT	Chinese chemicals flow unchecked onto world drug market	2007	http://www.nytimes.com/2007/10/31/world/asia/31chemical.html
Estados Unidos	NYT	Agreement with China to regulate some drugs	2007	http://www.nytimes.com/2007/12/12/business/worldbusiness/12safety.html
Estados Unidos	NYT	Nigeria: 12 held over tainted syrup	2008	http://www.nytimes.com/2009/02/12/world/africa/12briefs-12HELDOVERTA_BRF.html
Estados Unidos	NYT	Panama releases report on '06 poisoning	2008	http://www.nytimes.com/2008/02/14/world/americas/14panama.html
Estados Unidos	NYT	Nigeria: Contaminated medicine blamed for deaths	2008	http://www.nytimes.com/2008/11/26/world/africa/26briefs-CONTAMINATED_BRF.html
Estados Unidos	NYT	Nigeria: 34 Babies killed by tainted teething drug	2008	http://www.nytimes.com/2008/12/03/world/africa/03briefs-34BABIESKILL_BRF.html
Estados Unidos	NYT	84 Children are killed by medicine in Nigeria	2009	http://www.nytimes.com/2009/02/07/world/africa/07nigeria.html
Estados Unidos	NYT	The Ffght against fake drugs	2014	http://opinionator.blogs.nytimes.com/2014/06/04/the-fight-against-fake-drugs/

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Francia	Le Monde	Liste des principaux médicaments qui ne seront plus remboursés	2006	http://www.lemonde.fr/societe/article/2006/02/28/liste-des-principaux-medicaments_745900_3224.html?xtmc=pilosuryl&xtcr=1
Francia	Le Monde	Les scandales sur les produits "made in China" suscitent l'inquiétude	2007	http://www.lemonde.fr/economie/article/2007/05/28/les-scandales-sur-les-produits-made-in-china-suscitent-l-inquietude_915809_3234.html?xtmc=diethylene_glycol&xtcr=12
Francia	Le Monde	Un ancien haut responsable sanitaire chinoise condamné à mort	2007	http://www.lemonde.fr/asia-pacifique/article/2007/05/30/un-ancien-haut-responsable-sanitaire-chinois-condamne-a-mort_916542_3216.html?xtmc=diethylene_glycol&xtcr=11
Francia	Le Monde	Un médicament frelaté tue au moins 84 enfants au Nigeria	2009	http://www.lemonde.fr/afrique/article/2009/02/11/un-medicament-frelate-tue-au-moins-84-enfants-au-nigeria_1153689_3212.html?xtmc=diethylene_glycol&xtcr=2
India	The Hindu	China executes top drug official	2007	http://www.thehindu.com/todays-paper/tp-international/china-executes-top-drug-official/article1870851.ece
IPS	IPS	HEALTH-PANAMA: Industrial solvent identified as cause of 22 deaths	2006	http://www.ipsnews.net/2006/10/health-panama-industrial-solvent-identified-as-cause-of-22-deaths/
IPS	IPS	HEALTH-CHINA: Dead serious on food and drug safety	2007	http://www.ipsnews.net/2007/05/health-china-dead-serious-on-food-and-drug-safety/
IPS	IPS	HEALTH-NIGERIA: Govt struggling to guarantee safety of medicines	2009	http://www.ipsnews.net/2009/03/health-nigeria-govt-struggling-to-guarantee-safety-of-medicines/
Nigeria	Vanguard	Fake product: How safe is Nigeria?	2009	http://www.vanguardngr.com/2009/10/fake-producthow-safe-is-nigeria/
Panamá	El Siglo	Gateno para su 'chantin'	2010	http://elsiglo.com/panama/gateno-para-chantin/23681508
Panamá	El Siglo	Otra víctima envenenada	2010	http://elsiglo.com/panama/otra-victima-envenenada/23682564
Panamá	El Siglo	Tranques vuelven a paralizar la capital	2010	http://elsiglo.com/panama/tranques-vuelven-paralizar-capital/23688976
Panamá	El Siglo	Cierran la Transistmica	2011	http://elsiglo.com/panama/cierran-transistmica/23656590
Panamá	El Siglo	Bloquean la calle	2011	http://elsiglo.com/panama/bloquean-calle/23658441
Panamá	El Siglo	Pacientes logran pacto	2011	http://elsiglo.com/panama/pacientes-logran-pacto/23658638
Panamá	El Siglo	Le prometen pensión a pacientes envenenados	2011	http://elsiglo.com/panama/prometen-pension-pacientes-envenenados/23660168
Panamá	El Siglo	Envenenados marcharán	2011	http://elsiglo.com/panama/envenenados-marcharan/23660605
Panamá	El Siglo	Exigen pensión de \$1,200	2011	http://elsiglo.com/panama/exigen-pension-1200/23661738
Panamá	El Siglo	Archivan caso de dietilenglicol	2011	http://elsiglo.com/panama/archivan-caso-dietilenglicol/23662753
Panamá	El Siglo	Presentarán denuncia	2011	http://elsiglo.com/panama/presentaran-denuncia/23663915
Panamá	El Siglo	CSS reitera pensión	2011	http://elsiglo.com/panama/reitera-pension/23671995

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	El Siglo	Cinco años de dietilenglicol	2011	http://elsiglo.com/panama/cinco-anos-dietilenglicol/23672312
Panamá	El Siglo	Reanudarán protestas	2012	http://elsiglo.com/panama/reanudaran-protestas/23628102
Panamá	El Siglo	Hoy reactivan las protestas	2012	http://elsiglo.com/panama/reactivan-protestas/23633159
Panamá	El Siglo	Otra vez se van a la calle	2012	http://elsiglo.com/panama/otra-calle/23634302
Panamá	El Siglo	Protesta no dañó el evento	2012	http://elsiglo.com/panama/protesta-dano-evento/23635306
Panamá	El Siglo	Pacientes tendrán una vigilia	2012	http://elsiglo.com/panama/pacientes-tendran-vigilia/23636086
Panamá	El Siglo	En vigilia afectados por dietilenglicol	2012	http://elsiglo.com/panama/vigilia-afectados-dietilenglicol/23636399
Panamá	El Siglo	Presidente pide perdón a afectados por dietilenglicol	2012	http://elsiglo.com/panama/presidente-pide-perdon-afectados-dietilenglicol/23637406
Panamá	El Siglo	Envenenados piden solución	2012	http://elsiglo.com/panama/envenenados-piden-solucion/23637128
Panamá	El Siglo	Exigen respetar sus derechos	2012	http://elsiglo.com/panama/exigen-respetar-derechos/23639759
Panamá	El Siglo	Mil 250 casos de dietilenglicol por evaluar Revisar este titular	2012	http://elsiglo.com/panama/250-casos-dietilenglicol-evaluar/23640185
Panamá	El Siglo	Pacientes de dietilenglicol piden solución al Gobierno	2012	http://elsiglo.com/panama/pacientes-dietilenglicol-piden-solucion-gobierno/23643828
Panamá	El Siglo	Sigue en huelga de hambre	2012	http://elsiglo.com/panama/sigue-huelga-hambre/23644256
Panamá	El Siglo	Nueve días en huelga	2012	http://elsiglo.com/panama/nueve-dias-huelga/23644546
Panamá	El Siglo	De la Cruz en el hospital	2012	http://elsiglo.com/panama/cruz-hospital/23644826
Panamá	El Siglo	Una promesa más	2012	http://elsiglo.com/panama/una-promesa-mas/23646860
Panamá	El Siglo	Nueve millones para la pensión	2012	http://elsiglo.com/panama/nueve-millones-para-pension/23649487
Panamá	El Siglo	Retomarán protestas en enero	2012	http://elsiglo.com/panama/retomaran-protestas-enero/23651448
Panamá	El Siglo	Muere paciente de dietilenglicol en Chiriquí	2013	http://elsiglo.com/panama/muere-paciente-dietilenglicol-chiriqui/23604971
Panamá	El Siglo	Denuncian mala atención	2013	http://elsiglo.com/panama/denuncian-mala-atencion/23606521
Panamá	El Siglo	Fallece paciente que ingirió dietilenglicol	2013	http://elsiglo.com/panama/fallece-paciente-ingirio-dietilenglicol/23608309

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	El Siglo	Afectados no están de acuerdo con pensión	2013	http://elsiglo.com/panama/afectados-estan-acuerdo-pension/23608685
Panamá	El Siglo	Pensión para envenenados	2013	http://elsiglo.com/panama/pension-para-envenenados/23609970
Panamá	El Siglo	Seguirán lucha en tribunales	2013	http://elsiglo.com/panama/seguiran-lucha-tribunales/23610135
Panamá	El Siglo	Iniciarán pago de la pensión	2013	http://elsiglo.com/panama/iniciaran-pago-pension/23620707
Panamá	El Siglo	Van 100 trámites para la pensión	2013	http://elsiglo.com/panama/100-tramites-para-pension/23621022
Panamá	El Siglo	Definirán nuevas acciones	2013	http://elsiglo.com/panama/definiran-nuevas-acciones/23622788
Panamá	El Siglo	Piden mejor atención médica	2013	http://elsiglo.com/panama/piden-mejor-atencion-medica/23625110
Panamá	El Siglo	Pagan pensión a víctimas del jarabe maldito	2013	http://elsiglo.com/panama/pagan-pension-victimas-jarabe-maldito/23625731
Panamá	El Siglo	Pacientes piden indemnización	2013	http://elsiglo.com/panama/pacientes-piden-indemnizacion/23626772
Panamá	El Siglo	Envenenados piden justicia	2014	http://elsiglo.com/panama/envenenados-piden-justicia/23795617
Panamá	El Siglo	Más derechos a Justicia brindan a víctimas del jarabe dietilenglicol	2015	http://elsiglo.com/panama/derechos-justicia-brindan-victimas-jarabe-dietilenglicol/23839906
Panamá	El Siglo	Pacientes del Dietilenglicol podrían recibir \$600 dólares de pensión	2015	http://elsiglo.com/panama/pacientes-deldietilenglicol-podrian-recibir-600-dolares-pension/23848291
Panamá	El Siglo	Presidente sancionó ley que da pensiones a afectados con dietilenglicol	2015	http://elsiglo.com/panama/presidente-sanciono-pensiones-afectados-dietilenglicol/23856607
Panamá	El Siglo	Comité de enlace para los afectados del dietilenglicol	2015	http://elsiglo.com/panama/comite-enlace-para-afectados-dietilenglicol/23865319
Panamá	El Siglo	Caso dietilenglicol, a juicio en marzo de 2016	2015	http://elsiglo.com/panama/caso-dietilenglicol-juicio-marzo-2016/23872013
Panamá	El Siglo	Más de \$4 millones para afectados por dietilenglicol	2015	http://elsiglo.com/panama/4-millones-para-afectados-dietilenglicol/23882147
Panamá	El Siglo	Después de 10 años llegó el juicio de envenenamiento por dietilenglicol	2016	http://elsiglo.com/panama/despues-10-anos-llego-juicio-deenvenenamiento-dietilenglicol/23927669
Panamá	El Siglo	Se prendió el rancho por suspensión de audiencia de dietilenglicol	2016	http://elsiglo.com/panama/prendio-rancho-suspencion-audiencia-dedietilenglicol/23927821
Panamá	El Siglo	Lectura de nuevas querellas dilatan inicio de la audiencia	2016	http://elsiglo.com/panama/lectura-nuevas-querellas-dilatan-inicio-audiencia/23929264
Panamá	El Siglo	Afectados por dietilenglicol exigen justicia en las afueras de la CSJ	2016	http://elsiglo.com/panama/afectados-dietilenglicol-exigen-justicia-afueras/23929236
Panamá	El Siglo	Lento inicio de audiencia por caso del dietilenglicol	2016	http://elsiglo.com/panama/lento-inicio-audiencia-caso-dietilenglicol/23929359

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	El Siglo	Corte admite 39 querellas en el caso dietilenglicol	2016	http://elsiglo.com/panama/corte-admite-39-querellas-caso-dietilenglicol/23931093
Panamá	El Siglo	Audiencia del dietilenglicol podría finalizar esta semana	2016	http://elsiglo.com/panama/audiencia-dietilenglicol-podria-finalizar-esta-semana/23932069
Panamá	El Siglo	En 30 días dictarán sentencia en el caso dietilenglicol	2016	http://elsiglo.com/panama/30-dias-dictaran-sentencia-caso-dietilenglicol/23932904
Panamá	El Siglo	Exigen fallo en caso dietilenglicol	2016	http://elsiglo.com/panama/exigen-fallo-caso-dietilenglicol/23937999
Panamá	El Siglo	40 días más para fallar en caso dietilenglicol	2016	http://elsiglo.com/panama/40-dias-para-fallar-caso-dietilenglicol/23939166
Panamá	La Prensa	Alteran jarabe en CSS	2006	http://www.prensa.com/politica/Alteran-jarabe-CSS_0_1856814322.html
Panamá	La Prensa	Exigen aclarar cómo llegó el tóxico al jarabe	2006	http://www.prensa.com/politica/Exigen-aclarar-llego-toxico-jarabe_0_1856814310.html
Panamá	La Prensa	CRISIS DE SALUD Fallas con consecuencias letales	2006	http://www.prensa.com/politica/CRISIS-SALUD-Fallas-consecuencias-letales_0_1857564239.html
Panamá	La Prensa	Aumentan casos y retiran más jarabes	2006	http://www.prensa.com/politica/Aumentan-casos-retiran-jarabes_0_1858314183.html
Panamá	La Prensa	Médicos comienzan a usar antídoto	2006	http://www.prensa.com/politica/Medicos-comienzan-usar-antidoto_0_1858314173.html
Panamá	La Prensa	¿La casa en orden?	2006	http://impresa.prensa.com/opinion/casa-orden_0_1859064245.html
Panamá	La Prensa	Tóxico en jarabes causa las muertes	2006	http://www.prensa.com/politica/Toxico-jarabes-causa-muertes_0_1860563952.html
Panamá	La Prensa	No tome nada elaborado por la CSS	2006	http://www.prensa.com/politica/tome-elaborado-CSS_0_1860563942.html
Panamá	La Prensa	Dudan de reporte oficial de muertos	2006	http://www.prensa.com/politica/Dudan-reporte-oficial-muertos_0_1861313874.html
Panamá	La Prensa	Alerta en la población ante nuevas medicinas alteradas	2006	http://www.prensa.com/politica/Alerta-poblacion-nuevas-medicinas-alteradas_0_1861313868.html
Panamá	La Prensa	Dolo causó muertes	2006	http://www.prensa.com/politica/Dolo-causo-muertes_0_1862063796.html
Panamá	La Prensa	Asciende cifra de muertos	2006	http://www.prensa.com/politica/Asciende-cifra-muertos_0_1862063801.html
Panamá	La Prensa	Tres detenidos por intoxicación letal	2006	http://www.prensa.com/politica/detenidos-intoxicacion-letal_0_1862813742.html
Panamá	La Prensa	Crece la angustia entre la ciudadanía	2006	http://www.prensa.com/politica/Crece-angustia-ciudadania_0_1862813738.html
Panamá	La Prensa	Medicom actuó con dolo	2006	http://www.prensa.com/politica/Medicom-actuo-dolo_0_1863563683.html
Panamá	La Prensa	El veneno que burló al tiempo	2006	http://www.prensa.com/politica/veneno-burlo-tiempo_0_1863563668.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Levantam prohibición de medicinas	2006	http://www.prensa.com/politica/Levantam-prohibicion-medicinas_0_1864313589.html
Panamá	La Prensa	La incertidumbre de esperar noticias	2006	http://www.prensa.com/politica/incertidumbre-esperar-noticias_0_1865063539.html
Panamá	La Prensa	Presentan denuncia por intoxicación	2006	http://www.prensa.com/politica/Presentan-denuncia-intoxicacion_0_1871812823.html
Panamá	La Prensa	Fallas en el caso sira	2006	http://www.prensa.com/politica/Fallas-caso-sira_0_1872562773.html
Panamá	La Prensa	Cuando recetaron el jarabe de la muerte	2006	http://www.prensa.com/politica/recetaron-jarabe-muerte_0_1872562772.html
Panamá	La Prensa	Glycol de dietileno y los envenenamientos en masa	2006	http://impresa.prensa.com/opinion/Glycol-dietileno-envenenamientos-masa_0_1874062724.html
Panamá	La Prensa	Denuncian más casos ante MP	2006	http://www.prensa.com/politica/Denuncian-casos-MP_0_1874812544.html
Panamá	La Prensa	La cuota de la ciencia	2006	http://www.prensa.com/politica/cuota-ciencia_0_1874812537.html
Panamá	La Prensa	Control de calidad quedó solo en papel	2006	http://www.prensa.com/politica/Control-calidad-queda-solo-papel_0_1875562460.html
Panamá	La Prensa	El dilema de las familias que esperan	2006	http://www.prensa.com/politica/dilema-familias-esperan_0_1876312388.html
Panamá	La Prensa	Indemnización no frenará las demandas	2006	http://www.prensa.com/politica/Indemnizacion-frenara-demandas_0_1879312106.html
Panamá	La Prensa	Comité de familiares duda de Torrijos	2006	http://www.prensa.com/politica/Comite-familiares-duda-Torrijos_0_1879312085.html
Panamá	La Prensa	Angustia y calma en el Complejo	2006	http://www.prensa.com/politica/Angustia-calma-Complejo_0_1880062020.html
Panamá	La Prensa	Defensora pide más investigaciones	2006	http://www.prensa.com/politica/Defensora-pide-investigaciones_0_1881561867.html
Panamá	La Prensa	CSS compró veneno en vez de glicerina	2006	http://www.prensa.com/politica/CSS-compro-veneno-vez-glicerina_0_1881561870.html
Panamá	La Prensa	'Impotente' se siente director de Farmacia	2006	http://www.prensa.com/politica/Impotente-siente-director-Farmacia_0_1881561868.html
Panamá	La Prensa	Dueño de Medicom habla	2006	http://www.prensa.com/politica/Dueno-Medicom-habla_0_1882311796.html
Panamá	La Prensa	El acusado es el que ahora acusa	2006	http://www.prensa.com/politica/acusado-ahora-acusa_0_1882311789.html
Panamá	La Prensa	Exigen acelerar investigación	2006	http://www.prensa.com/politica/Exigen-acelerar-investigacion_0_1882311793.html
Panamá	La Prensa	Solis se defiende y acusa a Medicom	2006	http://www.prensa.com/politica/Solis-defiende-acusa-Medicom_0_1883061714.html
Panamá	La Prensa	Medicom S. A. demandará a Rasfer Internacional por estafa	2006	http://www.prensa.com/politica/Medicom-demandara-Rasfer-Internacional-estafa_0_1883811633.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Seguro Social invertirá más dinero en medicinas	2006	http://www.prensa.com/politica/Seguro-Social-invertira-dinero-medicinas_0_1883811640.html
Panamá	La Prensa	Cómo se coló el dietilene glycol	2006	http://impresa.prensa.com/opinion/colo-dietilene-glycol_0_1884561652.html
Panamá	La Prensa	Capturan a directivo de Medicom que estaba prófugo	2006	http://www.prensa.com/politica/Capturan-directivo-Medicom-profugo_0_1884561564.html
Panamá	La Prensa	Usuarios acuden a farmacias privadas	2006	http://www.prensa.com/politica/Usuarios-acuden-farmacias-privadas_0_1885311489.html
Panamá	La Prensa	MP pedirá asistencia judicial a España	2006	http://www.prensa.com/politica/MP-pedira-asistencia-judicial-Espana_0_1886061416.html
Panamá	La Prensa	Inspeccionan nuevamente laboratorio	2006	http://www.prensa.com/politica/Inspeccionan-nuevamente-laboratorio_0_1886811350.html
Panamá	La Prensa	Laboratorio sigue en la tempestad	2006	http://www.prensa.com/politica/Laboratorio-sigue-tempestad_0_1886811346.html
Panamá	La Prensa	Investigan si se importó más glicerina	2006	http://www.prensa.com/politica/Investigan-importo-glicerina_0_1886811336.html
Panamá	La Prensa	Indagan a dueño de Medicom	2006	http://www.prensa.com/politica/Indagan-dueno-Medicom_0_1887561255.html
Panamá	La Prensa	Alleyne se queda para 'aclarar' crisis	2006	http://www.prensa.com/politica/Alleyne-queda-aclarar-crisis_0_1887561245.html
Panamá	La Prensa	MP cierra local de Salud	2006	http://www.prensa.com/politica/MP-cierra-local-Salud_0_1888311190.html
Panamá	La Prensa	Fiscalía Cuarta decomisa 120 mil envases al Minsa	2006	http://www.prensa.com/politica/Fiscalia-Cuarta-decomisa-envases-Minsa_0_1888311169.html
Panamá	La Prensa	Minsa dio visto bueno al laboratorio	2006	http://www.prensa.com/politica/Minsa-dio-visto-bueno-laboratorio_0_1894310581.html
Panamá	La Prensa	La tortura de la insuficiencia renal	2006	http://www.prensa.com/politica/tortura-insuficiencia-renal_0_1895060504.html
Panamá	La Prensa	Tres nuevas muertes por intoxicación	2006	http://www.prensa.com/politica/nuevas-muertes-intoxicacion_0_1897310293.html
Panamá	La Prensa	A 48 suben víctimas de intoxicación	2006	http://www.prensa.com/politica/suben-victimas-intoxicacion_0_1897310285.html
Panamá	La Prensa	Van 221 denuncias de muertes por intoxicación con dietilene glycol	2006	http://www.prensa.com/politica/Van-denuncias-muertes-intoxicacion-dietilene_0_1898060226.html
Panamá	La Prensa	Más denuncias en oficina de Tejada	2006	http://www.prensa.com/locales/denuncias-oficina-Tejada_0_1898810120.html
Panamá	La Prensa	CSS investiga 21 defunciones más	2006	http://www.prensa.com/politica/CSS-investiga-defunciones_0_1898810152.html
Panamá	La Prensa	Autoridades se reúnen para cruzar información	2006	http://www.prensa.com/politica/Autoridades-reunen-cruzar-informacion_0_1899560068.html
Panamá	La Prensa	Aumentan los envenenados	2006	http://www.prensa.com/politica/Aumentan-envenenados_0_1904059634.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Imel halló pruebas de intoxicación	2006	http://www.prensa.com/politica/Imel-hallo-pruebas-intoxicacion_0_1904059615.html
Panamá	La Prensa	Vigilan a los afectados con el sira	2006	http://www.prensa.com/politica/Vigilan-afectados-sira_0_1904809531.html
Panamá	La Prensa	Califican de chivos expiatorios a detenidos	2006	http://www.prensa.com/politica/Califican-chivos-expiatorios-detenedidos_0_1862813740.html
Panamá	La Prensa	Ministerio Público no descarta dolo	2006	http://www.prensa.com/politica/Ministerio-Publico-descarta-dolo_0_1857564240.html
Panamá	La Prensa	El camino hacia el dietilenglicol	2006	http://www.prensa.com/politica/camino-dietilenglicol_0_1859064082.html
Panamá	La Prensa	Un muerto y otros dos casos más	2006	http://www.prensa.com/politica/muerto-casos_0_1859064096.html
Panamá	La Prensa	Una ley para el Estado, otra ley para los ciudadanos	2006	http://impresa.prensa.com/opinion/ley-ciudadanos_0_1865063672.html
Panamá	La Prensa	Medicamentos que matan	2006	http://impresa.prensa.com/opinion/Medicamentos-matan_0_1865063674.html
Panamá	La Prensa	La química en la CSS	2006	http://impresa.prensa.com/opinion/quimica-CSS_0_1907809378.html
Panamá	La Prensa	Procuraduría insistirá ante España	2007	http://www.prensa.com/politica/Procuraduria-insistira-Espana_0_2014298641.html
Panamá	La Prensa	Familiares exigirán más acción	2007	http://www.prensa.com/politica/Familiares-exigiran-accion_0_1918308178.html
Panamá	La Prensa	Argentino apoyará estudios sobre pacientes envenenados	2007	http://www.prensa.com/politica/Argentino-apoyara-estudios-pacientes-envenenados_0_1920557973.html
Panamá	La Prensa	Ex directores en la mira	2007	http://www.prensa.com/politica/Ex-directores-mira_0_1921307881.html
Panamá	La Prensa	Revisan expedientes de pacientes	2007	http://www.prensa.com/politica/Revisan-expedientes-pacientes_0_1922807723.html
Panamá	La Prensa	'Un análisis dietilenglicólico'	2007	http://impresa.prensa.com/opinion/analisis-dietilenglicolico_0_1922807859.html
Panamá	La Prensa	Una compra venenosa provoca revuelo	2007	http://www.prensa.com/politica/compra-venenosa-provoca-revuelo_0_1922807735.html
Panamá	La Prensa	Otro muerto por los jarabes contaminados	2007	http://www.prensa.com/politica/muerto-iarabes-contaminados_0_1925807450.html
Panamá	La Prensa	MP no ha admitido querrela	2007	http://www.prensa.com/politica/MP-admitido-querrela_0_1926557374.html
Panamá	La Prensa	Tejada hace las últimas evaluaciones	2007	http://www.prensa.com/politica/Tejada-hace-ultimas-evaluaciones_0_1928057206.html
Panamá	La Prensa	Regocijo y dudas entre familiares	2007	http://www.prensa.com/politica/Regocijo-dudas-familiares_0_1928807137.html
Panamá	La Prensa	Investigan a Alleyne y a Luciani	2007	http://www.prensa.com/politica/Investigan-Alleyne-Luciani_0_1928807151.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Autoridades de salud se notifican	2007	http://www.prensa.com/politica/Autoridades-salud-notifican_0_1929557070.html
Panamá	La Prensa	Directivo de la CSS se notifica	2007	http://www.prensa.com/politica/Directivo-CSS-notifica_0_1930306993.html
Panamá	La Prensa	Exhumarán cuerpos de víctimas	2007	http://www.prensa.com/politica/Exhumaran-cuerpos-victimas_0_1935556478.html
Panamá	La Prensa	Tejada pide investigar 49 casos	2007	http://www.prensa.com/politica/Tejada-pide-investigar-casos_0_1935556479.html
Panamá	La Prensa	Anas, comienza el debate	2007	http://www.prensa.com/politica/Anas-comienza-debate_0_1936306589.html
Panamá	La Prensa	Panamá atrae interés de toxicólogos	2007	http://www.prensa.com/politica/Panama-atrae-interes-toxicologos_0_1937056313.html
Panamá	La Prensa	CSS espera notificación de la Corte	2007	http://www.prensa.com/politica/CSS-espera-notificacion-Corte_0_1943055729.html
Panamá	La Prensa	Medio millón para fiscalía especial	2007	http://www.prensa.com/politica/Medio-millon-fiscalia-especial_0_1943805655.html
Panamá	La Prensa	Detienen directivo del Minsa	2007	http://www.prensa.com/politica/Detienen-directivo-Minsa_0_1946805357.html
Panamá	La Prensa	Detenido director de Farmacias y Drogas	2007	http://www.prensa.com/politica/Detenido-director-Farmacias-Drogas_0_1946805346.html
Panamá	La Prensa	Reembolsos por \$191 mil a víctimas	2007	http://www.prensa.com/politica/Reembolsos-mil-victimas_0_1948305197.html
Panamá	La Prensa	Peritos exhuman cuerpos en Panamá y el interior	2007	http://www.prensa.com/politica/Peritos-exhuman-cuerpos-Panama-interior_0_1949055102.html
Panamá	La Prensa	El rastro del dietilene glycol	2007	http://www.prensa.com/politica/rastro-dietilene-glycol_0_1949805061.html
Panamá	La Prensa	Exhumaciones buscan descifrar enigma	2007	http://www.prensa.com/politica/Exhumaciones-buscan-descifrar-enigma_0_1949805049.html
Panamá	La Prensa	Indemnizados podrían llegar a 200	2007	http://www.prensa.com/politica/Indemnizados-podrian-llegar_0_1950554974.html
Panamá	La Prensa	Confirman tóxico en cadáveres	2007	http://www.prensa.com/politica/Confirman-toxico-cadaveres_0_1953554682.html
Panamá	La Prensa	Acusan a Alleyne y a Luciani	2007	http://www.prensa.com/politica/Acusan-Alleyne-Luciani_0_1954304601.html
Panamá	La Prensa	Indemnización para nuevas víctimas	2007	http://www.prensa.com/politica/Indemnizacion-nuevas-victimas_0_1955054515.html
Panamá	La Prensa	Veneno: 544 muertes en el mundo	2007	http://www.prensa.com/politica/Veneno-muertes-mundo_0_1955804461.html
Panamá	La Prensa	Récord de muertes por tóxico	2007	http://www.prensa.com/politica/Record-muertes-toxico_0_1955804470.html
Panamá	La Prensa	Se efectuarán más exhumaciones	2007	http://www.prensa.com/politica/efectuaran-exhumaciones_0_1956554408.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	MP realizará ocho nuevas exhumaciones	2007	http://www.prensa.com/politica/MP-realizara-nuevas-exhumaciones_0_1958054248.html
Panamá	La Prensa	Habrán más exhumaciones	2007	http://www.prensa.com/politica/exhumaciones_0_1958054254.html
Panamá	La Prensa	El dietilene glycol se cobra otra vida	2007	http://www.prensa.com/politica/dietilene-glycol-cobra-vida_0_1959554085.html
Panamá	La Prensa	Verificarán elaboración de fármacos	2007	http://www.prensa.com/politica/Verificaran-elaboracion-farmacos_0_1959554083.html
Panamá	La Prensa	Peritos evalúan procesos químicos	2007	http://www.prensa.com/politica/Peritos-evaluan-procesos-quimicos_0_1960304026.html
Panamá	La Prensa	Exhumaciones en Natá, Antón, Panamá y Bocas	2007	http://www.prensa.com/politica/Exhumaciones-Nata-Anton-Panama-Bocas_0_1961053945.html
Panamá	La Prensa	Fiscalía Especial ya tiene recursos	2007	http://www.prensa.com/politica/Fiscalia-Especial-recursos_0_1961803875.html
Panamá	La Prensa	Aprobada partida de fiscalía especial	2007	http://www.prensa.com/politica/Aprobada-partida-fiscalia-especial_0_1961803845.html
Panamá	La Prensa	Estado indemnizará a 119 familias afectadas por el tóxico	2007	http://www.prensa.com/politica/indemnizara-familias-afectadas-toxico_0_1962553792.html
Panamá	La Prensa	Objetan métodos forenses	2007	http://www.prensa.com/politica/Objetan-metodos-forenses_0_1963303708.html
Panamá	La Prensa	Activan demanda internacional	2007	http://www.prensa.com/politica/Activan-demanda-internacional_0_1965553495.html
Panamá	La Prensa	Alemania revisará experticias	2007	http://www.prensa.com/politica/Aleman-revisara-experticias_0_1967053334.html
Panamá	La Prensa	Inconformidad por indemnizaciones	2007	http://www.prensa.com/politica/Inconformidad-indemnizaciones_0_1967803255.html
Panamá	La Prensa	Abogado denuncia que fiscal ignora informe	2007	http://www.prensa.com/politica/Abogado-denuncia-fiscal-ignora-informe_0_1968553188.html
Panamá	La Prensa	Acuerdan metodología y rechazan discutir el Anas	2007	http://www.prensa.com/politica/Acuerdan-metodologia-rechazan-discutir-Anas_0_1968553191.html
Panamá	La Prensa	Thomas advirtió colapso en 2000	2007	http://www.prensa.com/politica/Thomas-advirtio-colapso_0_1970802958.html
Panamá	La Prensa	Muertes por sira quedarían impunes	2007	http://www.prensa.com/politica/Muertes-sira-quedarían-impunes_0_1971552889.html
Panamá	La Prensa	'País por cárcel' para Pablo Solís	2007	http://www.prensa.com/politica/Pais-carcel-Pablo-Solis_0_1971552878.html
Panamá	La Prensa	Afectados por el sira piden veto	2007	http://www.prensa.com/politica/Afectados-sira-piden-veto_0_1972302829.html
Panamá	La Prensa	25 exhumaciones en un mes	2007	http://www.prensa.com/politica/exhumaciones-mes_0_1973052739.html
Panamá	La Prensa	Torrijos promete revisar Código	2007	http://www.prensa.com/politica/Torrijos-promete-revisar-Codigo_0_1973802660.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Envenenados piden atención	2007	http://www.prensa.com/politica/Envenenados-piden-atencion_0_1975302503.html
Panamá	La Prensa	China busca las huellas de dietilene glycol	2007	http://www.prensa.com/mundo/China-busca-huellas-dietilene-glycol_0_1976052395.html
Panamá	La Prensa	Investigan procedencia de químico	2007	http://www.prensa.com/politica/Investigan-procedencia-quimico_0_1976802380.html
Panamá	La Prensa	China investiga envío de tóxico	2007	http://www.prensa.com/politica/China-investiga-envio-toxico_0_1976802366.html
Panamá	La Prensa	78 muertos por dietilene glycol	2007	http://www.prensa.com/politica/muertos-dietilene-glycol_0_1982051832.html
Panamá	La Prensa	'El mayor desastre de salud'	2007	http://www.prensa.com/politica/mayor-desastre-salud_0_1982051825.html
Panamá	La Prensa	'Cifra de muertos aumentará'	2007	http://www.prensa.com/politica/Cifra-muertos-aumentara_0_1982801767.html
Panamá	La Prensa	Familiares dicen que son 353 los muertos	2007	http://www.prensa.com/politica/Familiares-dicen-muertos_0_1982801758.html
Panamá	La Prensa	Exámenes a 7 cadáveres dan positivo	2007	http://www.prensa.com/politica/Examenes-cadaveres-dan-positivo_0_1983551691.html
Panamá	La Prensa	Exhuman seis cuerpos más	2007	http://www.prensa.com/politica/Exhuman-cuerpos_0_1983551681.html
Panamá	La Prensa	Solís cumple su medida cautelar	2007	http://www.prensa.com/politica/Solis-cumple-medida-cautelar_0_1984301608.html
Panamá	La Prensa	Medicina Legal sugiere nuevas exhumaciones	2007	http://www.prensa.com/politica/Medicina-Legal-sugiere-nuevas-exhumaciones_0_1986551381.html
Panamá	La Prensa	¿QUÉ PASÓ CON...? Futuro de laboratorio depende de estudio	2007	http://www.prensa.com/politica/PASO-Futuro-laboratorio-depende-estudio_0_1989551082.html
Panamá	La Prensa	En pleno funcionamiento Fiscalía Especial Superior	2007	http://www.prensa.com/politica/pleno-funcionamiento-Fiscalia-Especial-Superior_0_1991800863.html
Panamá	La Prensa	Cifras de autoridades no coinciden	2007	http://www.prensa.com/politica/Cifras-autoridades-coinciden_0_1993300705.html
Panamá	La Prensa	Vía crucis para lograr una cita médica	2007	http://www.prensa.com/politica/Via-crucis-lograr-cita-medica_0_1993300718.html
Panamá	La Prensa	El silencio de las víctimas grita	2007	http://www.prensa.com/politica/silencio-victimas-grita_0_1993300704.html
Panamá	La Prensa	Fiscalía ampliará indagatorias	2007	http://www.prensa.com/politica/Fiscalia-ampliara-indagatorias_0_1997050337.html
Panamá	La Prensa	Cena avala indemnizar a víctimas	2007	http://www.prensa.com/politica/Cena-avala-indemnizar-victimas_0_1997800276.html
Panamá	La Prensa	Avanzan análisis de exhumaciones	2007	http://www.prensa.com/politica/Avanzan-analisis-exhumaciones_0_2000050045.html
Panamá	La Prensa	Diputados aprueban crédito especial	2007	http://www.prensa.com/politica/Diputados-aprueban-credito-especial_0_2003799642.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Tóxico letal cobra nueva víctima	2007	http://www.prensa.com/politica/Toxico-letal-cobra-nueva-victima_0_2003799664.html
Panamá	La Prensa	Imel desconoce informe de patólogo	2007	http://www.prensa.com/politica/Imel-desconoce-informe-patologo_0_2003799654.html
Panamá	La Prensa	Aumenta número de intoxicados	2007	http://www.prensa.com/politica/Aumenta-numero-intoxicados_0_2005299503.html
Panamá	La Prensa	100 envenenados	2007	http://www.prensa.com/politica/envenenados_0_2005299510.html
Panamá	La Prensa	Familiares dicen que son más de 300 los muertos	2007	http://www.prensa.com/politica/Familiares-dicen-muertos_0_2006049415.html
Panamá	La Prensa	Rasfer, al desnudo	2007	http://www.prensa.com/politica/Rasfer-desnudo_0_2006799365.html
Panamá	La Prensa	Detalles de un negocio mortal	2007	http://www.prensa.com/politica/Detalles-negocio-mortal_0_2006799359.html
Panamá	La Prensa	Gómez abrirá proceso disciplinario a Pachar	2007	http://www.prensa.com/politica/Gomez-abrira-proceso-disciplinario-Pachar_0_2009799068.html
Panamá	La Prensa	Identifican 14 víctimas	2007	http://www.prensa.com/politica/Identifican-victimas_0_2010548986.html
Panamá	La Prensa	Medicom, S.A. demandará a empresa Rafter Internacional	2007	http://www.prensa.com/politica/Medicom-SA-demandara-Rafter-Internacional_0_2012048842.html
Panamá	La Prensa	Rasfer no indemnizará a víctimas	2007	http://www.prensa.com/politica/Rasfer-indemnizara-victimas_0_2012798767.html
Panamá	La Prensa	Rasfer no negociará la indemnización de víctimas	2007	http://www.prensa.com/politica/Rasfer-negociara-indemnizacion-victimas_0_2012798763.html
Panamá	La Prensa	Introducen querrela contra Rasfer	2007	http://www.prensa.com/politica/Introducen-querrela-Rasfer_0_2013548703.html
Panamá	La Prensa	China, al banquillo por tóxico	2007	http://www.prensa.com/politica/China-banquillo-toxico_0_2013548705.html
Panamá	La Prensa	Imel analiza denuncia a Pachar	2007	http://www.prensa.com/politica/Imel-analiza-denuncia-Pachar_0_2014298632.html
Panamá	La Prensa	Nueva reglamentación sobre dietilene glycol	2007	http://www.prensa.com/politica/Nueva-reglamentacion-dietilene-glycol_0_2015048556.html
Panamá	La Prensa	El rastro del dietilene glycol	2007	http://www.prensa.com/politica/rastro-dietilene-glycol_0_2015798473.html
Panamá	La Prensa	El nexo español de la tragedia	2007	http://www.prensa.com/politica/nexo-espanol-tragedia_0_2016548390.html
Panamá	La Prensa	Tras los pasos de la inofensiva 'glicerina'	2007	http://www.prensa.com/politica/pasos-inofensiva-glicerina_0_2016548383.html
Panamá	La Prensa	Empieza caso contra director del Imel	2007	http://www.prensa.com/politica/Empieza-caso-director-Imel_0_2019548087.html
Panamá	La Prensa	Denuncian decesos en comarca Ngöbe	2007	http://www.prensa.com/politica/Denuncian-decesos-comarca-Ngobe_0_2020298031.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	MP comienza investigación	2007	http://www.prensa.com/politica/MP-comienza-investigacion_0_2021047919.html
Panamá	La Prensa	MP pide apoyo judicial	2007	http://www.prensa.com/politica/MP-pide-apoyo-judicial_0_2022547804.html
Panamá	La Prensa	Directivos de Medicom, a prueba caligráfica	2007	http://www.prensa.com/politica/Directivos-Medicom-prueba-caligrafica_0_2026297407.html
Panamá	La Prensa	El sira cobra su víctima número 101	2007	http://www.prensa.com/politica/sira-cobra-victima-numero_0_2027047360.html
Panamá	La Prensa	Se reporta otra muerte por sira	2007	http://www.prensa.com/politica/reporta-muerte-sira_0_2027047345.html
Panamá	La Prensa	Irregularidades en importación de glicerina	2007	http://www.prensa.com/politica/Irregularidades-importacion-glicerina_0_2027047356.html
Panamá	La Prensa	El dinero aún no llega a familiares	2007	http://www.prensa.com/politica/dinero-llega-familiares_0_2029297134.html
Panamá	La Prensa	MP pide arresto de René Luciani	2007	http://www.prensa.com/politica/MP-pide-arresto-Rene-Luciani_0_2030797198.html
Panamá	La Prensa	‘Los responsables están en Panamá’	2007	http://www.prensa.com/politica/responsables-Panama_0_2030797195.html
Panamá	La Prensa	Con el sello ‘Made in China’	2007	http://www.prensa.com/politica/sello-Made-in-China_0_2031546868.html
Panamá	La Prensa	Luciani y Villalaz quedan arrestados	2007	http://www.prensa.com/politica/Luciani-Villalaz-quedan-arrestados_0_2031546908.html
Panamá	La Prensa	Ordenan la separación de Luciani	2007	http://www.prensa.com/politica/Ordenan-separacion-Luciani_0_2031546903.html
Panamá	La Prensa	Hubo descuido en laboratorios	2007	http://www.prensa.com/politica/descuido-laboratorios_0_2032296841.html
Panamá	La Prensa	El pasado alcanzó a directores en CSS	2007	http://www.prensa.com/politica/pasado-alcanzo-directores-CSS_0_2032296834.html
Panamá	La Prensa	Fiscal niega medidas cautelares	2007	http://www.prensa.com/politica/Fiscal-niega-medidas-cautelares_0_2033046824.html
Panamá	La Prensa	‘Medicom no podía operar’: Guevara	2007	http://www.prensa.com/politica/Medicom-podia-operar-Guevara_0_2033046814.html
Panamá	La Prensa	OEA recibe informe de familiares	2007	http://www.prensa.com/politica/OEA-recibe-informe-familiares_0_2033796686.html
Panamá	La Prensa	Fiscal otorga medidas cautelares	2007	http://www.prensa.com/politica/Fiscal-otorga-medidas-cautelares_0_2033796693.html
Panamá	La Prensa	En 15 días pagarán a víctimas del veneno	2007	http://www.prensa.com/politica/dias-pagaran-victimas-veneno_0_2034546582.html
Panamá	La Prensa	Luciani concluye la declaración indagatoria	2007	http://www.prensa.com/politica/Luciani-concluye-declaracion-indagatoria_0_2034546595.html
Panamá	La Prensa	OPS critica descuido de la industria	2007	http://www.prensa.com/politica/OPS-critica-descuido-industria_0_2036046474.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Advierten error sobre entrega del tóxico	2007	http://www.prensa.com/politica/Advierten-error-entrega-toxico_0_2037546298.html
Panamá	La Prensa	Luciani se declaró en rebeldía	2007	http://www.prensa.com/politica/Luciani-declaro-rebeldia_0_2039046178.html
Panamá	La Prensa	Luciani pide la nulidad del caso	2007	http://www.prensa.com/politica/Luciani-pide-nulidad-caso_0_2039046172.html
Panamá	La Prensa	'El arresto debe ser la última medida': Ana Matilde Gómez	2007	http://www.prensa.com/politica/arresto-medida-Ana-Matilde-Gomez_0_2040546015.html
Panamá	La Prensa	Luciani no cumplió con reportarse a la Corte	2007	http://www.prensa.com/politica/Luciani-cumplio-reportarse-Corte_0_2042045837.html
Panamá	La Prensa	Directora de Medicom interpone hábeas corpus	2007	http://www.prensa.com/politica/Directora-Medicom-interpone-habeas-corpus_0_2044295647.html
Panamá	La Prensa	CSJ decidirá si Luciani sigue en libertad	2007	http://www.prensa.com/politica/CSJ-decidira-Luciani-sigue-libertad_0_2045045564.html
Panamá	La Prensa	'No alteré las fechas de vencimiento'	2007	http://www.prensa.com/politica/altere-fechas-vencimiento_0_2045795491.html
Panamá	La Prensa	Jované cuestiona auditoría	2007	http://www.prensa.com/politica/Jovane-cuestiona-auditoria_0_2046545421.html
Panamá	La Prensa	Luciani se notifica ante la Corte	2007	http://www.prensa.com/politica/Luciani-notifica-Corte_0_2047295321.html
Panamá	La Prensa	Reiteran petición de libertad	2007	http://www.prensa.com/politica/Reiteran-peticion-libertad_0_2048795195.html
Panamá	La Prensa	Víctimas recibirán \$30 mil	2007	http://www.prensa.com/politica/Victimas-recibiran-mil_0_2050295042.html
Panamá	La Prensa	No coinciden listas de muertes por intoxicación	2007	http://www.prensa.com/politica/coinciden-listas-muertes-intoxicacion_0_2051044961.html
Panamá	La Prensa	Denuncian irregularidad en pagos	2007	http://www.prensa.com/politica/Denuncian-irregularidad-pagos_0_2051794888.html
Panamá	La Prensa	'Me mataron a mi hijo'	2007	http://www.prensa.com/politica/mataron-hijo_0_2051794868.html
Panamá	La Prensa	Las 250 víctimas que están en la lista invisible	2007	http://www.prensa.com/politica/victimas-lista-invisible_0_2051794882.html
Panamá	La Prensa	Más familias recibirán pagos	2007	http://www.prensa.com/politica/familias-recibiran-pagos_0_2052544808.html
Panamá	La Prensa	Otras 15 familias recibirán ayuda económica el próximo lunes	2007	http://www.prensa.com/politica/familias-recibiran-economica-proximo-lunes_0_2052544792.html
Panamá	La Prensa	Termina la primera etapa de pagos	2007	http://www.prensa.com/politica/Termina-primera-etapa-pagos_0_2054794570.html
Panamá	La Prensa	Luciani apunta a directores	2007	http://www.prensa.com/politica/Luciani-apunta-directores_0_2054794587.html
Panamá	La Prensa	Falleció víctima 102 por consumir medicinas con dietilene glycol	2007	http://www.prensa.com/politica/Fallecio-victima-consumir-medicinas-dietilene_0_2055544519.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Tóxico cobra dos vidas en una familia	2007	http://www.prensa.com/politica/Toxico-cobra-vidas-familia_0_2055544528.html
Panamá	La Prensa	El tóxico afectó a 112 personas: Imel	2007	http://www.prensa.com/politica/toxico-afecto-personas-Imel_0_2057794263.html
Panamá	La Prensa	Una familia marcada por el jarabe envenenado	2007	http://www.prensa.com/politica/familia-marcada-jarabe-envenenado_0_2058544189.html
Panamá	La Prensa	Falta de documentos retrasa el pago a víctimas	2007	http://www.prensa.com/politica/Falta-documentos-retrasa-pago-victimas_0_2065293525.html
Panamá	La Prensa	CSJ sustituye detenciones	2007	http://www.prensa.com/politica/CSJ-sustituye-detenciones_0_2067543291.html
Panamá	La Prensa	Procuradora Gómez niega pleito con la Corte	2007	http://www.prensa.com/politica/Procuradora-Gomez-niega-pleito-Corte_0_2067543292.html
Panamá	La Prensa	China cierra productora de tóxico	2007	http://www.prensa.com/politica/China-cierra-productora-toxico_0_2068293205.html
Panamá	La Prensa	Interrogarán a directivo de Medicom	2007	http://www.prensa.com/politica/Interrogaran-directivo-Medicom_0_2069793097.html
Panamá	La Prensa	Distribuidora de tóxico bajo la lupa	2007	http://www.prensa.com/politica/Distribuidora-toxico-lupa_0_2070542997.html
Panamá	La Prensa	Investigación cambia de rumbo	2007	http://www.prensa.com/politica/Investigacion-cambia-rumbo_0_2071292946.html
Panamá	La Prensa	Investigación apunta hacia empresa china	2007	http://www.prensa.com/politica/Investigacion-apunta-empresa-china_0_2071292918.html
Panamá	La Prensa	62 familias han recibido pagos	2007	http://www.prensa.com/politica/familias-recibido-pagos_0_2072042845.html
Panamá	La Prensa	Surgen pugnas entre los hermanos De la Cruz	2007	http://www.prensa.com/politica/Surgen-pugnas-hermanos-Cruz_0_2072792775.html
Panamá	La Prensa	Víctimas y Ejecutivo se acercan	2007	http://www.prensa.com/politica/Victimas-Ejecutivo-acercan_0_2075792472.html
Panamá	La Prensa	Empresas extranjeras, en la mira	2007	http://www.prensa.com/politica/Empresas-extranjeras-mira_0_2077292327.html
Panamá	La Prensa	Futuro incierto para laboratorio	2007	http://www.prensa.com/politica/Futuro-incierto-laboratorio_0_2080292029.html
Panamá	La Prensa	Tras las verdaderas cifras del dietilene glycol	2007	http://www.prensa.com/politica/verdaderas-cifras-dietilene-glycol_0_2084041640.html
Panamá	La Prensa	Las dos caras de una estadística	2007	http://www.prensa.com/politica/caras-estadistica_0_2084041650.html
Panamá	La Prensa	Acusan a 4 empresas	2007	http://www.prensa.com/politica/Acusan-empresas_0_2094540590.html
Panamá	La Prensa	Panamá pide extradición de Criado	2007	http://www.prensa.com/politica/Panama-pide-extradicion-Criado_0_2094540584.html
Panamá	La Prensa	Alleyne declaró en el MP por envenenamientos	2007	http://www.prensa.com/politica/Alleyne-declaro-MP-envenenamientos_0_2095290512.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Denuncian otra muerte por jarabes	2007	http://www.prensa.com/politica/Denuncian-muerte-jarabes_0_2099040175.html
Panamá	La Prensa	Enviarán pruebas a España	2007	http://www.prensa.com/politica/Enviaran-pruebas-Espana_0_2099790240.html
Panamá	La Prensa	A fin de mes entregarán lista final	2007	http://www.prensa.com/politica/fin-mes-entregaran-lista-final_0_2104289613.html
Panamá	La Prensa	Aumentan denuncias por el envenenamiento masivo	2007	http://www.prensa.com/politica/Aumentan-denuncias-envenenamiento-masivo_0_2108789185.html
Panamá	La Prensa	MP confirma 101 casos de muertes por envenenamiento	2007	http://www.prensa.com/politica/MP-confirma-casos-muertes-envenenamiento_0_2108789182.html
Panamá	La Prensa	Familiares piden indagar a Alleyne	2007	http://www.prensa.com/politica/Familiares-piden-indagar-Alleyne_0_2109539093.html
Panamá	La Prensa	Aprueban crédito para víctimas	2007	http://www.prensa.com/politica/Aprueban-credito-victimas_0_2113288738.html
Panamá	La Prensa	Comisión maneja 334 casos	2007	http://www.prensa.com/politica/Comision-maneja-casos_0_2114788588.html
Panamá	La Prensa	Secuelas de un envenenamiento	2007	http://www.prensa.com/politica/Secuelas-envenenamiento_0_2114788575.html
Panamá	La Prensa	CSS reclama formalmente a Rasfer	2007	http://www.prensa.com/politica/CSS-reclama-formalmente-Rasfer_0_2116288415.html
Panamá	La Prensa	CSJ elimina medidas cautelares a Jované	2007	http://www.prensa.com/politica/CSJ-elimina-medidas-cautelares-Jovane_0_2123037742.html
Panamá	La Prensa	MP envía evidencias a España	2007	http://www.prensa.com/politica/MP-envia-evidencias-Espana_0_2123037767.html
Panamá	La Prensa	Aumentan víctimas	2007	http://www.prensa.com/politica/Aumentan-victimas_0_2123787672.html
Panamá	La Prensa	Gómez: 'fallo de la Corte envía mensaje a fiscales'	2007	http://www.prensa.com/politica/Gomez-Corte-envia-mensaje-fiscales_0_2123787667.html
Panamá	La Prensa	CSS destituye a Linda Thomas	2007	http://www.prensa.com/politica/CSS-destituye-Linda-Thomas_0_2124537590.html
Panamá	La Prensa	Nuevas evidencias	2007	http://www.prensa.com/politica/Nuevas-evidencias_0_2124537600.html
Panamá	La Prensa	Ex jefa de laboratorios culpa a empresas chinas	2007	http://www.prensa.com/politica/Ex-laboratorios-culpa-empresas-chinas_0_2128287225.html
Panamá	La Prensa	Fiscalía realizará inspecciones	2007	http://www.prensa.com/politica/Fiscalia-realizara-inspecciones_0_2129037154.html
Panamá	La Prensa	Testimonios de una tragedia	2007	http://www.prensa.com/politica/Testimonios-tragedia_0_2134286629.html
Panamá	La Prensa	Fiscalía comenzó el análisis de 100 mil medicamentos	2007	http://www.prensa.com/politica/Fiscalia-comenzo-analisis-mil-medicamentos_0_2134286620.html
Panamá	La Prensa	Despidos en CSS tras un año del envenenamiento	2007	http://www.prensa.com/politica/Despidos-CSS-ano-envenenamiento_0_2134286630.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Gobierno eleva la cifra de víctimas	2007	http://www.prensa.com/politica/Gobierno-eleva-cifra-victimas_0_2135786473.html
Panamá	La Prensa	MP confirma más fallecimientos	2007	http://www.prensa.com/politica/MP-confirma-fallecimientos_0_2141785822.html
Panamá	La Prensa	Comité pide respuestas	2007	http://www.prensa.com/politica/Comite-pide-respuestas_0_2141785816.html
Panamá	La Prensa	CSS demandará a Rasfer Internacional	2007	http://www.prensa.com/politica/CSS-demandara-Rasfer-Internacional_0_2144035584.html
Panamá	La Prensa	Remiten informe de exhumaciones	2007	http://www.prensa.com/politica/Remiten-informe-exhumaciones_0_2149285109.html
Panamá	La Prensa	Aumentan denuncias por veneno	2007	http://www.prensa.com/politica/Aumentan-denuncias-veneno_0_2150035065.html
Panamá	La Prensa	'Pidieron glicerina industrial'	2007	http://www.prensa.com/politica/Pidieron-glicerina-industrial_0_2150035055.html
Panamá	La Prensa	Admiten demanda contra Rasfer	2007	http://www.prensa.com/politica/Admiten-demanda-Rasfer_0_2150784961.html
Panamá	La Prensa	122 muertes por jarabes envenenados	2007	http://www.prensa.com/politica/muertes-jarabes-envenenados_0_2166533403.html
Panamá	La Prensa	Imel no tiene dinero para pruebas	2007	http://www.prensa.com/politica/Imel-dinero-pruebas_0_2161283926.html
Panamá	La Prensa	Pruebas de ADN, suspendidas	2007	http://www.prensa.com/politica/Pruebas-ADN-suspendidas_0_2161283921.html
Panamá	La Prensa	Jarabes contaminados dejan 182 víctimas	2007	http://www.prensa.com/politica/Jarabes-contaminados-dejan-victimas_0_2166533393.html
Panamá	La Prensa	Queja contra Pachar es rechazada	2007	http://www.prensa.com/politica/Queja-Pachar-rechazada_0_2167283313.html
Panamá	La Prensa	Gobierno español recibe documentos sobre muertes	2007	http://www.prensa.com/politica/Gobierno-espanol-recibe-documentos-muertes_0_2178532191.html
Panamá	La Prensa	Otra posible víctima del dietilene glycol	2007	http://www.prensa.com/politica/posible-victima-dietilene-glycol_0_2182281828.html
Panamá	La Prensa	Pacientes se aferraron a la vida	2007	http://www.prensa.com/politica/Pacientes-aferraron-vida_0_2183031745.html
Panamá	La Prensa	Fiscalía Especial analiza posible muerte por dietilene glycol	2007	http://www.prensa.com/politica/Fiscalia-Especial-analiza-posible-dietilene_0_2187531299.html
Panamá	La Prensa	Capturan a directivo de Medicom	2007	http://www.prensa.com/politica/Capturan-directivo-Medicom_0_1919808043.html
Panamá	La Prensa	Guevara confirma que harán exhumaciones en fosas	2007	http://www.prensa.com/locales/Guevara-confirma-haran-exhumaciones-fosas_0_2005299477.html
Panamá	La Prensa	Corte: No hay indicios graves contra Luciani	2007	http://www.prensa.com/politica/Corte-indicios-graves-Luciani_0_2054044645.html
Panamá	La Prensa	China castiga a Taixing Glycerin Factory	2007	http://www.prensa.com/mundo/China-castiga-Taixing-Glycerin-Factory_0_2067543245.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Familiares piden reconocer a 60 víctimas	2008	http://www.prensa.com/politica/Familiares-piden-reconocer-victimas_0_2198780165.html
Panamá	La Prensa	Solicitan exhumación de cadáver	2008	http://www.prensa.com/politica/Solicitan-exhumacion-cadaver_0_2201779880.html
Panamá	La Prensa	Officials set death toll from poisoned medicine at 115	2008	http://imprensa.prensa.com/mas_de_la_prensa/Officials-death-toll-poisoned-medicine_0_2213028728.html
Panamá	La Prensa	Otro muerto por jarabe	2008	http://www.prensa.com/politica/muerto-jarabe_0_2213028756.html
Panamá	La Prensa	Una vida con sentencia de muerte	2008	http://www.prensa.com/politica/vida-sentencia-muerte_0_2213028751.html
Panamá	La Prensa	Denuncian abandono del Estado	2008	http://www.prensa.com/politica/Denuncian-abandono_0_2228027257.html
Panamá	La Prensa	Hoy por Hoy 2008/02/19	2008	http://imprensa.prensa.com/opinion/Hoy_0_2228027422.html
Panamá	La Prensa	Fiscalía analiza 110 mil recetas	2008	http://www.prensa.com/politica/Fiscalia-analiza-mil-recetas_0_2229527113.html
Panamá	La Prensa	MP depura y coteja evidencias	2008	http://www.prensa.com/politica/MP-depura-coteja-evidencias_0_2229527103.html
Panamá	La Prensa	Familiares rechazan informe	2008	http://www.prensa.com/politica/Familiares-rechazan-informe_0_2230277053.html
Panamá	La Prensa	Suspenden ayuda a víctimas de jarabes	2008	http://www.prensa.com/politica/Suspenden-ayuda-victimas-jarabes_0_2234026641.html
Panamá	La Prensa	Investigan muerte por supuesta intoxicación	2008	http://www.prensa.com/politica/Investigan-muerte-supuesta-intoxicacion_0_2244525589.html
Panamá	La Prensa	España abre proceso judicial	2008	http://www.prensa.com/politica/Espana-abre-proceso-judicial_0_2249775090.html
Panamá	La Prensa	España comienza proceso a petición de Panamá	2008	http://www.prensa.com/politica/Espana-comienza-proceso-peticion-Panama_0_2249775075.html
Panamá	La Prensa	Desnudan finanzas de Medicom	2008	http://www.prensa.com/politica/Desnudan-finanzas-Medicom_0_2260274248.html
Panamá	La Prensa	Hoy por Hoy 2008/04/03	2008	http://imprensa.prensa.com/opinion/Hoy_0_2261024359.html
Panamá	La Prensa	Afectados reclaman atención	2008	http://www.prensa.com/politica/Afectados-reclaman-atencion_0_2261773846.html
Panamá	La Prensa	Gobierno empeña su palabra	2008	http://www.prensa.com/politica/Gobierno-empena-palabra_0_2265523679.html
Panamá	La Prensa	Víctimas del dietilene glycol exigen justicia	2008	http://www.prensa.com/politica/Victimas-dietilene-glycol-exigen-justicia_0_2276022467.html
Panamá	La Prensa	Gómez rechaza crítica de comité	2008	http://www.prensa.com/politica/Gomez-rechaza-critica-comite_0_2276772850.html
Panamá	La Prensa	Medicine probe expands	2008	http://imprensa.prensa.com/mas_de_la_prensa/Medicine-probe-expands_0_2277522263.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Rechazan sistema unificado	2008	http://www.prensa.com/politica/Rechazan-sistema-unificado_0_2288021221.html
Panamá	La Prensa	6 mil víctimas pudo dejar dietilene glycol	2008	http://www.prensa.com/politica/victimas-pudo-dejar-dietilene-glycol_0_2288771164.html
Panamá	La Prensa	Hoy por Hoy 2008/05/10	2008	http://impresa.prensa.com/opinion/Hoy_0_2288771273.html
Panamá	La Prensa	Cifra de víctimas podría subir	2008	http://www.prensa.com/politica/Cifra-victimas-podria-subir_0_2288771153.html
Panamá	La Prensa	Ministra pide cumplir con solicitud	2008	http://www.prensa.com/politica/Ministra-pide-cumplir-solicitud_0_2289521095.html
Panamá	La Prensa	CSS tiene poco personal para evaluar	2008	http://www.prensa.com/politica/CSS-personal-evaluar_0_2289521080.html
Panamá	La Prensa	Sin conocer cifra real de envenenados en la CSS	2008	http://www.prensa.com/politica/conocer-cifra-real-envenenados-CSS_0_2290271005.html
Panamá	La Prensa	Fiscal emplaza a autoridades	2008	http://www.prensa.com/politica/Fiscal-emplaza-autoridades_0_2291020942.html
Panamá	La Prensa	'Son nuevos casos', dice fiscal	2008	http://www.prensa.com/politica/nuevos-casos-dice-fiscal_0_2291020934.html
Panamá	La Prensa	Afectados por tóxico protestan en la CSS	2008	http://www.prensa.com/politica/Afectados-toxico-protestan-CSS_0_2291770860.html
Panamá	La Prensa	¿Dónde están los culpables?	2008	http://impresa.prensa.com/opinion/culpables_0_2300020235.html
Panamá	La Prensa	Fiscalía investiga a empresas financistas de Medicom S.A.	2008	http://www.prensa.com/politica/Fiscalia-investiga-financistas-Medicom-SA_0_2277522287.html
Panamá	La Prensa	Indagan a auditor de la empresa Medicom	2008	http://www.prensa.com/politica/Indagan-auditor-empresa-Medicom_0_2307519240.html
Panamá	La Prensa	Prestamistas de Medicom, a indagatoria	2008	http://www.prensa.com/politica/Prestamistas-Medicom-indagatoria_0_2312018805.html
Panamá	La Prensa	Gateno acepta que financió a Medicom	2008	http://www.prensa.com/politica/Gateno-acepta-financio-Medicom_0_2312018793.html
Panamá	La Prensa	MP pide información a España sobre extradición	2008	http://www.prensa.com/politica/MP-pide-informacion-Espana-extradicion_0_2318018233.html
Panamá	La Prensa	Muere otro de los envenenados	2008	http://www.prensa.com/politica/Muere-envenenados_0_2329267623.html
Panamá	La Prensa	Rasfer Internacional se declara en bancarrota	2008	http://www.prensa.com/politica/Rasfer-Internacional-declara-bancarrotta_0_2336016937.html
Panamá	La Prensa	Fiscalía aún debe clasificar 53 casos	2008	http://www.prensa.com/politica/Fiscalia-debe-clasificar-casos_0_2336766507.html
Panamá	La Prensa	CDC estudia a los sobrevivientes	2008	http://www.prensa.com/politica/CDC-estudia-sobrevivientes_0_2338266739.html
Panamá	La Prensa	España aún no contesta petición	2008	http://www.prensa.com/politica/Espana-contesta-peticion_0_2340516502.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Envenenados reclaman justicia	2008	http://www.prensa.com/politica/Envenenados-reclaman-justicia_0_2342016354.html
Panamá	La Prensa	CSJ declara legal arresto de de la Cruz	2008	http://www.prensa.com/politica/CSJ-declara-legal-arresto-Cruz_0_2346515524.html
Panamá	La Prensa	Corte pide expediente de muertes	2008	http://www.prensa.com/politica/Corte-pide-expediente-muertes_0_2350265157.html
Panamá	La Prensa	Gómez remite vista fiscal a la Corte	2008	http://www.prensa.com/politica/Gomez-remite-vista-fiscal-Corte_0_2351015083.html
Panamá	La Prensa	Intoxicados piden más investigación	2008	http://www.prensa.com/politica/Intoxicados-piden-investigacion_0_2354764699.html
Panamá	La Prensa	Hoy por Hoy 2008/08/30	2008	http://impresa.prensa.com/opinion/Hoy_0_2372762932.html
Panamá	La Prensa	Investigación por envenenamientos se envió incompleta al Órgano Judicial	2008	http://www.prensa.com/politica/Investigacion-envenenamientos-incompleta-Organo-Judicial_0_2372762834.html
Panamá	La Prensa	Muere otra víctima de los envenenamientos	2008	http://www.prensa.com/politica/Muere-victima-envenenamientos_0_2390761116.html
Panamá	La Prensa	Navas padeció durante dos años	2008	http://www.prensa.com/politica/Navas-padecio-anos_0_2391511033.html
Panamá	La Prensa	'Caso del dietilene glycol no ha sido cerrado'	2008	http://www.prensa.com/politica/Caso-dietilene-glycol-cerrado_0_2393010893.html
Panamá	La Prensa	Piden explicación a funcionarios	2008	http://www.prensa.com/politica/Piden-explicacion-funcionarios_0_2396760524.html
Panamá	La Prensa	Víctimas piden ayuda a diputados	2008	http://www.prensa.com/politica/Victimas-piden-ayuda-diputados_0_2396760911.html
Panamá	La Prensa	'Me quitaron a mi mamá': Giorgina	2008	http://www.prensa.com/politica/quitaron-mama-Giorgina_0_2397510818.html
Panamá	La Prensa	Piden que Guevara retome investigación	2008	http://www.prensa.com/politica/Piden-Guevara-retome-investigacion_0_2429007287.html
Panamá	La Prensa	Fallece otro envenenado con dietilene glycol	2008	http://www.prensa.com/politica/Fallece-envenenado-dietilene-glycol_0_2459754015.html
Panamá	La Prensa	Año 2008 se lleva a quinta víctima del dietilene glycol	2008	http://www.prensa.com/politica/Ano-quinta-victima-dietilene-glycol_0_2459754037.html
Panamá	La Prensa	6 mil víctimas por dietilene glycol	2008	http://impresa.prensa.com/mas_de_la_prensa/mil-victimas-dietilene-glycol_0_2465003548.html
Panamá	La Prensa	Envenenamiento puede alcanzar a 6 mil personas	2008	http://www.prensa.com/locales/Envenenamiento-puede-alcanzar-mil-personas_0_2288771117.html
Panamá	La Prensa	España investiga envenenamiento	2009	http://www.prensa.com/politica/Espana-investiga-envenenamiento_0_2483001858.html
Panamá	La Prensa	Víctimas de fármacos adulterados protestan frente al IMEL	2009	http://www.prensa.com/politica/Victimas-farmacos-adulterados-protestan-IMEL_0_2486001608.html
Panamá	La Prensa	España atiende pedido de investigación	2009	http://www.prensa.com/politica/Espana-atiende-pedido-investigacion_0_2487501661.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Víctimas del dietilene glycol exigen justicia	2009	http://www.prensa.com/politica/Victimas-dietilene-glycol-exigen-justicia_0_2501750145.html
Panamá	La Prensa	Sala Penal evalúa envenenamientos	2009	http://www.prensa.com/politica/Sala-Penal-evalua-envenenamientos_0_2503249877.html
Panamá	La Prensa	Hay 129 muertos por el dietilene glycol	2009	http://www.prensa.com/politica/muertos-dietilene-glycol_0_2509999154.html
Panamá	La Prensa	Panamá, el segundo con más envenenados	2009	http://www.prensa.com/politica/Panama-segundo-envenenados_0_2509999196.html
Panamá	La Prensa	Comité exige justicia	2009	http://www.prensa.com/locales/Comite-exige-justicia_0_2521998154.html
Panamá	La Prensa	Afectados con tóxico piden más diligencia a la Corte Suprema	2009	http://www.prensa.com/politica/Afectados-toxico-diligencia-Corte-Suprema_0_2522747989.html
Panamá	La Prensa	Recursos han dilatado caso de los envenenados	2009	http://www.prensa.com/politica/Recursos-dilatado-caso-envenenados_0_2523497909.html
Panamá	La Prensa	Fallece otra víctima envenenada con dietilene glycol	2009	http://www.prensa.com/politica/Fallece-victima-envenenada-dietilene-glycol_0_2525747717.html
Panamá	La Prensa	Acusan a España por envío de tóxico	2009	http://www.prensa.com/politica/Acusan-Espana-envio-toxico_0_2527247551.html
Panamá	La Prensa	Comité rechaza falta de seriedad	2009	http://www.prensa.com/locales/Comite-rechaza-falta-seriedad_0_2527247688.html
Panamá	La Prensa	Cierran la vía enfrente de la Corte Suprema	2009	http://www.prensa.com/locales/Cierran-via-enfrente-Corte-Suprema_0_2532497101.html
Panamá	La Prensa	Abren la calle enfrente a la Corte Suprema	2009	http://www.prensa.com/locales/Abren-calle-enfrente-Corte-Suprema_0_2532497105.html
Panamá	La Prensa	Siguen las protestas enfrente de la CSJ	2009	http://www.prensa.com/locales/Siguen-protestas-enfrente-CSJ_0_2532497103.html
Panamá	La Prensa	Víctimas del dietilene glycol reclaman en la CSJ y el MP	2009	http://www.prensa.com/politica/Victimas-dietilene-reclaman-CSJ-MP_0_2533246915.html
Panamá	La Prensa	El clamor de los envenenados	2009	http://www.prensa.com/politica/clamor-envenenados_0_2533246927.html
Panamá	La Prensa	In diethylene glycol case, victims continue to suffer	2009	http://impresa.prensa.com/In-diethylene-glycol-victims-continue_0_2536246476.html
Panamá	La Prensa	Condenados a muerte	2009	http://www.prensa.com/politica/Condenados-muerte_0_2536246637.html
Panamá	La Prensa	Víctimas de tóxico sufren en el olvido	2009	http://www.prensa.com/politica/Victimas-toxico-sufren-olvido_0_2536246663.html
Panamá	La Prensa	Dueño de Medicom se declara en huelga de hambre	2009	http://www.prensa.com/politica/Dueno-Medicom-declara-huelga-hambre_0_2537746432.html
Panamá	La Prensa	Sin avances en el caso dietilene glycol	2009	http://www.prensa.com/politica/avances-caso-dietilene-glycol_0_2538496375.html
Panamá	La Prensa	Ángel De la Cruz suspende huelga de hambre en Tinajitas	2009	http://www.prensa.com/politica/Angel-Cruz-suspende-huelga-Tinajitas_0_2542246053.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Murió víctima 130 de los envenenamientos con dietilene glycol	2009	http://www.prensa.com/politica/Murio-victima-envenenamientos-dietilene-glycol_0_2551245065.html
Panamá	La Prensa	Cierran la vía enfrente del Instituto de Medicina Legal	2009	http://www.prensa.com/locales/Cierran-enfrente-Instituto-Medicina-Legal_0_2563993968.html
Panamá	La Prensa	Exigen la renuncia de Pachar	2009	http://www.prensa.com/locales/Exigen-renuncia-Pachar_0_2563993971.html
Panamá	La Prensa	Sobrevivientes del dietilene glycol exigen agilizar procesos	2009	http://www.prensa.com/politica/Sobrevivientes-dietilene-glycol-agilizar-procesos_0_2564743804.html
Panamá	La Prensa	Comisión revisará caso dietilene glycol	2009	http://www.prensa.com/politica/Comision-revisara-caso-dietilene-glycol_0_2579742145.html
Panamá	La Prensa	Caso dietilene glycol está en manos de Anibal Salas	2009	http://www.prensa.com/politica/Caso-dietilene-glycol-Anibal-Salas_0_2581991940.html
Panamá	La Prensa	Sala Penal retiene caso dietilene glycol	2009	http://www.prensa.com/politica/Sala-Penal-retiene-dietilene-glycol_0_2581991933.html
Panamá	La Prensa	Con tamborera critican gestión de Torrijos	2009	http://www.prensa.com/locales/tamborera-critican-gestion-Torrijos_0_2588741309.html
Panamá	La Prensa	Víctimas del dietilene glycol despedirán con protesta a Torrijos	2009	http://www.prensa.com/politica/Victimas-dietilene-despediran-protesta-Torrijos_0_2589491177.html
Panamá	La Prensa	Afectados del dietilene glycol despiden a Torrijos	2009	http://www.prensa.com/locales/Afectados-dietilene-glycol-despiden-Torrijos_0_2590241167.html
Panamá	La Prensa	Envenenados esperan decisión de la Corte	2009	http://www.prensa.com/politica/Envenenados-esperan-decision-Corte_0_2590991027.html
Panamá	La Prensa	Dietilene glycol, al pleno	2009	http://www.prensa.com/politica/Dietilene-glycol-pleno_0_2592490866.html
Panamá	La Prensa	Salas y Spadafora no firman	2009	http://www.prensa.com/politica/Salas-Spadafora-firman_0_2599990124.html
Panamá	La Prensa	Troitiño preocupada por caso de envenenados	2009	http://www.prensa.com/politica/Troitino-preocupada-caso-envenenados_0_2600740015.html
Panamá	La Prensa	Preocupa que cambio de magistrados atrase caso dietilene glycol	2009	http://www.prensa.com/politica/Preocupa-magistrados-atrase-dietilene-glycol_0_2601489912.html
Panamá	La Prensa	Envenenados por la CSS exigen mejor atención	2009	http://www.prensa.com/politica/Envenenados-CSS-exigen-mejor-atencion_0_2611988918.html
Panamá	La Prensa	CSS asegura atención médica a 62 envenenados	2009	http://www.prensa.com/politica/CSS-asegura-atencion-medica-envenenados_0_2613488751.html
Panamá	La Prensa	Envenenados piden mejor trato, tras muerte de la víctima 130	2009	http://www.prensa.com/locales/Envenenados-piden-mejor-muerte-victima_0_2621738014.html
Panamá	La Prensa	Muere otra víctima del dietilene glycol; tenía 52 años	2009	http://www.prensa.com/politica/Muere-victima-dietilene-glycol-anos_0_2622487854.html
Panamá	La Prensa	Comité deposita su confianza en Sáez-Llorens	2009	http://www.prensa.com/locales/Comite-deposita-confianza-Saez-Llorens_0_2624737660.html
Panamá	La Prensa	Víctimas del 'dietilene glycol' piden ayuda	2009	http://www.prensa.com/locales/Victimas-dietilene-glycol-piden-ayuda_0_2626987457.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Víctimas de envenenamiento acudirán hoy a la Presidencia	2009	http://www.prensa.com/locales/Victimas-envenenamiento-acudirán-hoy-Presidencia_0_2626987446.html
Panamá	La Prensa	Crean comité para atender a víctimas del dietilene glycol	2009	http://www.prensa.com/locales/Crean-atender-victimas-dietilene-glycol_0_2627737384.html
Panamá	La Prensa	Ejecutivo atenderá queja de envenenados	2009	http://www.prensa.com/politica/Ejecutivo-atendera-queja-envenenados_0_2627737336.html
Panamá	La Prensa	Salas y Cárdenas prometen actuar ante el Ministerio Público	2009	http://www.prensa.com/politica/Salas-Cardenas-prometen-Ministerio-Publico_0_2632986836.html
Panamá	La Prensa	Gómez considera completa investigación por envenenamiento	2009	http://www.prensa.com/locales/Gomez-considera-completa-investigacion-envenenamiento_0_2635986585.html
Panamá	La Prensa	Notifican al Ministerio Público sobre caso dietilene glycol	2009	http://www.prensa.com/locales/Notifican-Ministerio-Publico-dietilene-glycol_0_2639736231.html
Panamá	La Prensa	Comité de envenenados, en 'vigilancia permanente'	2009	http://www.prensa.com/locales/Comite-envenenados-vigilancia-permanente_0_2639736216.html
Panamá	La Prensa	'Caso dietilene glycol puede viciarse': Troitiño	2009	http://www.prensa.com/politica/Caso-dietilene-glycol-viciarse-Troitino_0_2642735863.html
Panamá	La Prensa	Los retos del MP para investigar caso de intoxicados	2009	http://www.prensa.com/locales/retos-MP-investigar-caso-intoxicados_0_2642735903.html
Panamá	La Prensa	Dimas Guevara confirma que retomará caso de intoxicados	2009	http://www.prensa.com/locales/Dimas-Guevara-confirma-retomara-intoxicados_0_2647235480.html
Panamá	La Prensa	Afectados por el tóxico protestarán hoy en la Procuraduría	2009	http://www.prensa.com/locales/Afectados-toxico-protestaran-hoy-Procuraduria_0_2647985361.html
Panamá	La Prensa	Corte devuelve expediente sobre envenenamientos al MP	2009	http://www.prensa.com/locales/Corte-devuelve-expediente-envenenamientos-MP_0_2647985383.html
Panamá	La Prensa	Guevara retoma el caso dietilene glycol	2009	http://www.prensa.com/politica/Guevara-retoma-caso-dietilene-glycol_0_2648735244.html
Panamá	La Prensa	Solo hay 189 casos positivos de intoxicados, según el Imcf	2009	http://www.prensa.com/locales/Solo-casos-positivos-intoxicados-Imcf_0_2648735293.html
Panamá	La Prensa	'Ganaremos nuestro juicio en las calles': Ciniglio	2009	http://www.prensa.com/locales/Ganaremos-juicio-calles-Ciniglio_0_2648735311.html
Panamá	La Prensa	Afectados con tóxico cerrarán vía frente a la Corte	2009	http://www.prensa.com/locales/Afectados-toxico-cerraran-frente-Corte_0_2653234886.html
Panamá	La Prensa	Comité insiste, hay más envenenados con dietilene glycol	2009	http://www.prensa.com/locales/Comite-insiste-envenenados-dietilene-glycol_0_2659984159.html
Panamá	La Prensa	Hay mil 155 posibles intoxicados con dietilene glycol	2009	http://www.prensa.com/locales/mil-posibles-intoxicados-dietilene-glycol_0_2659984147.html
Panamá	La Prensa	Aumentan envenenados con dietilene glycol	2009	http://www.prensa.com/politica/Aumentan-envenenados-dietilene-glycol_0_2660734052.html
Panamá	La Prensa	Mil 155 nuevos casos por dietilene glycol revisar titular	2009	http://www.prensa.com/politica/Mil-nuevos-casos-dietilene-glycol_0_2660734060.html
Panamá	La Prensa	Comité anuncia nuevas actividades	2009	http://www.prensa.com/locales/Comite-anuncia-nuevas-actividades_0_2660734086.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Lista de afectados era conocida por el Minsa	2009	http://www.prensa.com/politica/Lista-afectados-conocida-Minsa_0_2661483933.html
Panamá	La Prensa	Desmejora atención médica	2009	http://www.prensa.com/politica/Desmejora-atencion-medica_0_2664483641.html
Panamá	La Prensa	Envenenados pueden superar los 10 mil, asegura comité	2009	http://www.prensa.com/politica/Envenenados-pueden-superar-asegura-comite_0_2665983528.html
Panamá	La Prensa	Comisión legislativa se reunirá con fiscal Guevara	2009	http://www.prensa.com/locales/Comision-legislativa-reunira-fiscal-Guevara_0_2666733448.html
Panamá	La Prensa	Se investigan otras 51 denuncias por veneno	2009	http://www.prensa.com/politica/investigacion-denuncias-veneno_0_2668983206.html
Panamá	La Prensa	Proceso para quejas por fármacos contaminados	2009	http://www.prensa.com/politica/Proceso-quejas-farmacos-contaminados_0_2669733143.html
Panamá	La Prensa	Pascual: 'Administración de Luciani fue mediocre'	2009	http://www.prensa.com/locales/Pascual-Administracion-Luciani-mediocre_0_2670483163.html
Panamá	La Prensa	Mejorarán atención a pacientes intoxicados	2009	http://www.prensa.com/politica/Mejoraran-atencion-pacientes-intoxicados_0_2671982875.html
Panamá	La Prensa	Intoxicados, tema de la CSS y Procuraduría	2009	http://www.prensa.com/politica/Intoxicados-tema-CSS-Procuraduria_0_2674232673.html
Panamá	La Prensa	Tragedias por resolver	2009	http://impresaprensa.com/opinion/Tragedias-resolver_0_2676482464.html
Panamá	La Prensa	Dietilene glycol alcanza a una veintena de niños	2009	http://www.prensa.com/politica/Dietilene-glycol-alcanza-veintena-ninos_0_2678732259.html
Panamá	La Prensa	La cifra de intoxicados por dietilene glycol aumenta	2009	http://www.prensa.com/politica/cifra-intoxicados-dietilene-glycol-aumenta_0_2678732275.html
Panamá	La Prensa	Piden pensión para sobrevivientes del 'dietilene glycol'	2009	http://www.prensa.com/locales/Piden-pension-sobrevivientes-dietilene-glycol_0_2680232156.html
Panamá	La Prensa	CSS dará atención integral	2009	http://www.prensa.com/politica/CSS-dara-atencion-integral_0_2680982002.html
Panamá	La Prensa	Detectan a más de mil 800 afectados por 'dietilene glycol'	2009	http://www.prensa.com/locales/Detectan-mil-afectados-dietilene-glycol_0_2681732022.html
Panamá	La Prensa	Prevén para diciembre instituto que atenderá a intoxicados	2009	http://www.prensa.com/locales/Preven-diciembre-instituto-atendera-intoxicados_0_2682481911.html
Panamá	La Prensa	Comité de envenenados clama por justicia	2009	http://www.prensa.com/politica/Comite-envenenados-clama-justicia_0_2683231809.html
Panamá	La Prensa	Adelantarán el pago de diciembre a los jubilados	2009	http://www.prensa.com/politica/Adelantaran-pago-diciembre-jubilados_0_2686231494.html
Panamá	La Prensa	Recuento de una tragedia nacional	2009	http://impresaprensa.com/opinion/Recuento-tragedia-nacional_0_2686981419.html
Panamá	La Prensa	Una tragedia por incumplir la ley	2009	http://impresaprensa.com/opinion/tragedia-incumplir-ley_0_2689231227.html
Panamá	La Prensa	Afectados con dietilene glycol protestan en el Imicf	2009	http://www.prensa.com/locales/Afectados-dietilene-glycol-protestan-Imicf_0_2689981214.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Cierran parcialmente la vía en Calidonia	2009	http://www.prensa.com/locales/Cierran-parcialmente-via-Calidonia_0_2689981218.html
Panamá	La Prensa	Hay 150 nuevos casos de envenenados, dice comité	2009	http://www.prensa.com/locales/nuevos-casos-envenenados-dice-comite_0_2689981207.html
Panamá	La Prensa	Celebran misa por los intoxicados sobrevivientes	2009	http://www.prensa.com/locales/Celebran-misa-intoxicados-sobrevivientes_0_2690731115.html
Panamá	La Prensa	24 niños afectados por utilización de tóxico	2009	http://www.prensa.com/politica/ninos-afectados-utilizacion-toxico_0_2695980463.html
Panamá	La Prensa	24 menores contaminados	2009	http://www.prensa.com/politica/menores-contaminados_0_2695980481.html
Panamá	La Prensa	Comité reitera que un menor de edad murió intoxicado	2009	http://www.prensa.com/locales/Comite-reitera-menor-murio-intoxicado_0_2697480377.html
Panamá	La Prensa	Comité de familiares de envenenados cierran Avenida Perú	2009	http://www.prensa.com/locales/Comite-familiares-envenenados-Avenida-Peru_0_2710979076.html
Panamá	La Prensa	Fiscal pide destruir medicinas envenenadas	2009	http://www.prensa.com/politica/Fiscal-pide-destruir-medicinas-envenenadas_0_2717728347.html
Panamá	La Prensa	Aumenta los casos de envenenados	2009	http://www.prensa.com/politica/Aumenta-casos-envenenados_0_2725227672.html
Panamá	La Prensa	Jarabes envenenados de CSS: la tragedia no termina	2009	http://www.prensa.com/politica/Jarabes-envenenados-CSS-tragedia-termina_0_2725227658.html
Panamá	La Prensa	'Los jarabes me destrozaron la vida'	2009	http://www.prensa.com/politica/jarabes-destrozaron-vida_0_2732726856.html
Panamá	La Prensa	Jarabe con dietilene glicol mata a 84 niños	2009	http://impresa.prensa.com/mundo/Jarabe-dietilene-glicol-mata-ninos_0_2495000588.html
Panamá	La Prensa	España negó extradición en caso de intoxicación	2010	http://www.prensa.com/politica/Espana-nego-extradicion-caso-intoxicacion_0_2838466146.html
Panamá	La Prensa	Comité por el derecho a la salud denuncia abandono del Gobierno	2010	http://www.prensa.com/locales/Comite-derecho-denuncia-abandono-Gobierno_0_2749225080.html
Panamá	La Prensa	Víctimas del dietilene glycol solicitan mejor atención	2010	http://www.prensa.com/politica/Victimas-dietilene-glycol-solicitan-atencion_0_2756724327.html
Panamá	La Prensa	Detectan 306 nuevos afectados por tóxico	2010	http://www.prensa.com/politica/Detectan-nuevos-afectados-toxico_0_2762723726.html
Panamá	La Prensa	Protestan víctimas del dietilene glycol	2010	http://www.prensa.com/locales/Protestan-victimas-dietilene-glycol_0_2764223760.html
Panamá	La Prensa	Proponen proyecto para recordar tragedias masivas	2010	http://www.prensa.com/politica/Proponen-proyecto-recordar-tragedias-masivas_0_2764223554.html
Panamá	La Prensa	Piden cárcel para implicados en envenenamiento con dietilene glycol	2010	http://www.prensa.com/locales/Piden-implicados-envenenamiento-dietilene-glycol_0_2779222257.html
Panamá	La Prensa	El lunes se debate la ley sobre víctimas por caso dietilene glycol	2010	http://www.prensa.com/politica/lunes-debate-victimas-dietilene-glycol_0_2779971983.html
Panamá	La Prensa	Investigan mil 352 casos de intoxicación con el 'dietilene glycol'	2010	http://www.prensa.com/locales/Investigan-casos-intoxicacion-dietilene-glycol_0_2781472023.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Revalúan a afectados por dietilene glycol	2010	http://www.prensa.com/politica/Revaluan-afectados-dietilene-glycol_0_2782221767.html
Panamá	La Prensa	Nuevas reglas para detectar enfermos	2010	http://www.prensa.com/politica/Nuevas-reglas-detectar-enfermos_0_2782221757.html
Panamá	La Prensa	Medicamentos con errores	2010	http://www.prensa.com/cultura/Medicamentos-errores_0_2783721629.html
Panamá	La Prensa	Aprueban en primer debate protección a víctimas del jarabe	2010	http://www.prensa.com/politica/Aprueban-debate-proteccion-victimas-jarabe_0_2785971384.html
Panamá	La Prensa	Vergara propone subsidio para afectados con 'dietilene glycol'	2010	http://www.prensa.com/locales/Vergara-propone-subsidio-afectados-dietilene_0_2795720575.html
Panamá	La Prensa	Aprueban proyecto para apoyar a afectados por jarabe	2010	http://www.prensa.com/politica/Aprueban-proyecto-apoyar-afectados-jarabe_0_2795720407.html
Panamá	La Prensa	17 de octubre será día de reflexión por víctimas del jarabe	2010	http://www.prensa.com/politica/octubre-dia-reflexion-victimas-jarabe_0_2797220274.html
Panamá	La Prensa	Restituirán becas a estudiantes afectados por el dietilene glycol	2010	http://www.prensa.com/locales/Restituiran-estudiantes-afectados-dietilene-glycol_0_2797970318.html
Panamá	La Prensa	CSS estudiará daños internos sufridos por envenenados	2010	http://www.prensa.com/politica/CSS-estudiara-internos-sufridos-envenenados_0_2798720134.html
Panamá	La Prensa	Afectados están escépticos	2010	http://www.prensa.com/politica/Afectados-escepticos_0_2798720117.html
Panamá	La Prensa	Ampliarán vista fiscal de los envenenados	2010	http://www.prensa.com/politica/Ampliaran-vista-fiscal-envenenados_0_2805469447.html
Panamá	La Prensa	MP ordena la conducción de financista de Medicom	2010	http://www.prensa.com/politica/MP-ordena-conduccion-financista-Medicom_0_2806219377.html
Panamá	La Prensa	MP ordena conducción de financista de Medicom	2010	http://www.prensa.com/politica/MP-ordena-conduccion-financista-Medicom_0_2806219360.html
Panamá	La Prensa	Comité espera pronta detención de financista de Medicom	2010	http://www.prensa.com/locales/Comite-pronta-detencion-financista-Medicom_0_2806969444.html
Panamá	La Prensa	Exigen justicia por caso de envenenamiento masivo	2010	http://www.prensa.com/locales/Exigen-justicia-caso-envenenamiento-masivo_0_2807719349.html
Panamá	La Prensa	Financista de Medicom trata de evitar arresto	2010	http://www.prensa.com/politica/Financista-Medicom-trata-evitar-arresto_0_2807719214.html
Panamá	La Prensa	PN despliega operativo en busca de Gateno	2010	http://www.prensa.com/politica/PN-despliega-operativo-busca-Gateno_0_2812968700.html
Panamá	La Prensa	MP apela fallo a favor del gerente de Medicom	2010	http://www.prensa.com/politica/MP-apela-fallo-gerente-Medicom_0_2814468543.html
Panamá	La Prensa	Cuestionan que aún no se haya capturado a Gateno	2010	http://www.prensa.com/locales/Cuestionan-capturado-Gateno_0_2814468699.html
Panamá	La Prensa	Medicom tuvo otras fuentes	2010	http://www.prensa.com/politica/Medicom-fuentes_0_2816718310.html
Panamá	La Prensa	Comité por el Derecho a la Salud y la Vida protesta en la Corte	2010	http://www.prensa.com/locales/Comite-Derecho-Salud-Vida-Corte_0_2817468441.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Gateno pide que se investigue a Rasfer Internacional	2010	http://www.prensa.com/locales/Gateno-pide-investigue-Rasfer-Internacional_0_2817468443.html
Panamá	La Prensa	Gateno dice que la CSS aprobó el mortal tóxico	2010	http://www.prensa.com/politica/Gateno-CSS-aprobo-mortal-toxico_0_2820467941.html
Panamá	La Prensa	Fiscal busca documentos de Medicom en la CSS	2010	http://www.prensa.com/politica/Fiscal-busca-documentos-Medicom-CSS_0_2821967776.html
Panamá	La Prensa	Fiscal Guevara realiza diligencia judicial en la CSS	2010	http://www.prensa.com/locales/Fiscal-Guevara-diligencia-judicial-CSS_0_2822717912.html
Panamá	La Prensa	Envenenamientos apuntan de nuevo hacia el Estado	2010	http://www.prensa.com/politica/Envenenamientos-apuntan-nuevo_0_2822717716.html
Panamá	La Prensa	Aumentan afectados por medicina con tóxico	2010	http://www.prensa.com/politica/Aumentan-afectados-medicina-toxico_0_2837716218.html
Panamá	La Prensa	MP pone plazo para caso de envenenados	2010	http://www.prensa.com/politica/MP-pone-plazo-caso-envenenados_0_2839216071.html
Panamá	La Prensa	Nuevas evidencias en caso de envenenados	2010	http://www.prensa.com/politica/Nuevas-evidencias-caso-envenenados_0_2839965992.html
Panamá	La Prensa	Fiscalía acusa a dos ex funcionarios del Seguro Social	2010	http://www.prensa.com/politica/Fiscalia-acusa-funcionarios-Seguro-Social_0_2848965085.html
Panamá	La Prensa	Analizan atención brindada a afectados por dietilene glycol	2010	http://www.prensa.com/locales/Analizan-atencion-brindada-afectados-dietilene_0_2849715205.html
Panamá	La Prensa	Clinica ha censado a 300 envenenados con dietilene glycol	2010	http://www.prensa.com/politica/Clinica-censado-envenenados-dietilene-glycol_0_2851214875.html
Panamá	La Prensa	'Los análisis fueron insuficientes': Luciani	2010	http://www.prensa.com/politica/analisis-insuficientes-Luciani_0_2860213970.html
Panamá	La Prensa	Concluyó análisis de medicinas con tóxico	2010	http://www.prensa.com/politica/Concluyo-analisis-medicinas-toxico_0_2863963598.html
Panamá	La Prensa	Una investigación sin conclusión	2010	http://www.prensa.com/politica/investigacion-conclusion_0_2866963295.html
Panamá	La Prensa	Incalculable cifra de envenenados	2010	http://www.prensa.com/politica/Incalculable-cifra-envenenados_0_2866963305.html
Panamá	La Prensa	Fiscal busca destruir las medicinas con tóxico	2010	http://www.prensa.com/politica/Fiscal-busca-destruir-medicinas-toxico_0_2878212160.html
Panamá	La Prensa	Aumentan muertos y sindicados por dietilene glycol	2010	http://www.prensa.com/politica/Aumentan-muertos-sindicados-dietilene-glycol_0_2887211251.html
Panamá	La Prensa	Laboratorio de la CSS no verificó sustancias	2010	http://www.prensa.com/politica/Laboratorio-CSS-verifico-sustancias_0_2887211265.html
Panamá	La Prensa	Fallece otra víctima del dietilene glycol; familiares piden apoyo	2010	http://www.prensa.com/locales/Fallece-victima-dietilene-glycol-familiares_0_2895460606.html
Panamá	La Prensa	Rechazan recurso a favor de Gateno	2010	http://www.prensa.com/politica/Rechazan-recurso-favor-Gateno_0_2895460448.html
Panamá	La Prensa	Dietilene glycol se cobró nueva víctima	2010	http://www.prensa.com/politica/Dietilene-glycol-cobro-nueva-victima_0_2896210369.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	CET atiende más casos sospechosos	2010	http://www.prensa.com/politica/CET-atiende-casos-sospechosos_0_2901459848.html
Panamá	La Prensa	Comité por el Derecho a la Salud marchará a la Presidencia	2010	http://www.prensa.com/locales/Comite-Derecho-Salud-marchara-Presidencia_0_2907459426.html
Panamá	La Prensa	Fallece víctima del dietilene glycol	2010	http://www.prensa.com/locales/Fallece-victima-dietilene-glycol_0_2908209309.html
Panamá	La Prensa	Lamentan muerte de intoxicado con dietilene glycol	2010	http://www.prensa.com/locales/Lamentan-muerte-intoxicado-dietilene-glycol_0_2910459131.html
Panamá	La Prensa	Afectados por dietilene glycol acuden a la Presidencia	2010	http://www.prensa.com/locales/Afectados-dietilene-glycol-acuden-Presidencia_0_2910459151.html
Panamá	La Prensa	Comité de pacientes se retira de la Presidencia	2010	http://www.prensa.com/locales/Comite-pacientes-retira-Presidencia_0_2910459155.html
Panamá	La Prensa	Afectados por veneno vuelven a protestar	2010	http://www.prensa.com/politica/Afectados-veneno-vuelven-protestar_0_2911208864.html
Panamá	La Prensa	Más víctimas del dietilene glycol	2010	http://www.prensa.com/politica/victimas-dietilene-glycol_0_2912708716.html
Panamá	La Prensa	Exigen mejorar atención para pacientes envenenados	2010	http://www.prensa.com/locales/Exigen-mejorar-atencion-pacientes-envenenados_0_2915708608.html
Panamá	La Prensa	Fallece otra persona envenenada con dietilene glycol	2010	http://www.prensa.com/politica/Fallece-persona-envenenada-dietilene-glycol_0_2920957883.html
Panamá	La Prensa	Otra víctima de jarabes de CSS envenenados	2010	http://www.prensa.com/politica/victima-jarabes-CSS-envenenados_0_2925457429.html
Panamá	La Prensa	Caso dietilene glycol, en manos de procurador Bonissi	2010	http://www.prensa.com/politica/Caso-dietilene-glycol-procurador-Bonissi_0_2926957288.html
Panamá	La Prensa	Seis meses más para caso de dietilene glycol	2010	http://www.prensa.com/politica/meses-caso-dietilene-glycol_0_2927707222.html
Panamá	La Prensa	CET está en período de censo y capacitación	2010	http://www.prensa.com/politica/CET-periodo-censo-capacitacion_0_2930706923.html
Panamá	La Prensa	Fallece otra víctima del dietilene glycol	2010	http://www.prensa.com/locales/Fallece-victima-dietilene-glycol_0_2935206666.html
Panamá	La Prensa	Van 157 muertos por consumo de jarabe con dietilene glycol	2010	http://www.prensa.com/politica/Van-muertos-consumo-dietilene-glycol_0_2935956399.html
Panamá	La Prensa	Vista fiscal no limita cifra de envenenados	2010	http://www.prensa.com/politica/Vista-fiscal-limita-cifra-envenenados_0_2937456246.html
Panamá	La Prensa	4 años, 158 muertos y no hay respuestas	2010	http://www.prensa.com/politica/anos-muertos-respuestas_0_2944955494.html
Panamá	La Prensa	‘Este veneno no espera’	2010	http://www.prensa.com/politica/veneno-espera_0_2944955498.html
Panamá	La Prensa	Víctimas del dietilene glycol denuncian falta de fármacos	2010	http://www.prensa.com/politica/Victimas-dietilene-glycol-denuncian-farmacos_0_2952454750.html
Panamá	La Prensa	Envenenados sufren por falta de medicinas	2010	http://www.prensa.com/politica/Envenenados-sufren-falta-medicinas_0_2952454741.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	CSS ignoró las alarmas sobre el laboratorio	2010	http://www.prensa.com/politica/CSS-ignoro-alarmas-laboratorio_0_2955454450.html
Panamá	La Prensa	'Anomalías dieron pie a envenenamientos'	2010	http://www.prensa.com/politica/Anomalias-dieron-pie-envenenamientos_0_2955454444.html
Panamá	La Prensa	Comité de Familiares conmemora cuarto año de lucha	2010	http://www.prensa.com/politica/Comite-Familiares-conmemora-cuarto-lucha_0_2956204357.html
Panamá	La Prensa	MP entrega a Sala Penal expediente de tóxico	2010	http://www.prensa.com/politica/MP-entrega-Sala-Penal-expediente_0_3004949487.html
Panamá	La Prensa	Vía Transistmica se mantiene cerrada por manifestante	2010	http://www.prensa.com/locales/Via-Transistmica-mantiene-cerrada-manifestantes_0_2965203661.html
Panamá	La Prensa	Familiares de envenenados cierran la Vía Transistmica	2010	http://www.prensa.com/locales/Familiares-envenenados-cierran-Via-Transistmica_0_2965203655.html
Panamá	La Prensa	Reabren la vía Transistmica	2010	http://www.prensa.com/locales/Reabren-via-Transistmica_0_2965203664.html
Panamá	La Prensa	CSS planteará estrategia para atender a intoxicados	2010	http://www.prensa.com/locales/CSS-planteara-estrategia-atender-intoxicados_0_2968203297.html
Panamá	La Prensa	Seguro Social cita a reunión a los envenenados	2010	http://www.prensa.com/politica/Seguro-Social-cita-reunion-envenenados_0_2969703014.html
Panamá	La Prensa	Entidades de Salud presentarán plan de atención a pacientes	2010	http://www.prensa.com/politica/Entidades-Salud-presentaran-atencion-pacientes_0_2972702709.html
Panamá	La Prensa	Envenenados con dietilene glycol abren la Transistmica	2010	http://www.prensa.com/locales/Envenenados-dietilene-glycol-abren-Transistmica_0_2974952716.html
Panamá	La Prensa	Afectados con el dietilene glycol cierran la Transistmica	2010	http://www.prensa.com/locales/Afectados-dietilene-glycol-cierran-Transistmica_0_2974952710.html
Panamá	La Prensa	Cierre de la vía Transistmica empeora 'tranque' en la capital	2010	http://www.prensa.com/locales/Cierre-Transistmica-empeora-tranque-capital_0_2974952715.html
Panamá	La Prensa	Comisión tratará peticiones de envenenados con dietilene glycol	2010	http://www.prensa.com/locales/Comision-tratara-peticiones-envenenados-dietilene_0_2975702637.html
Panamá	La Prensa	Envenenados, a la Presidencia	2010	http://www.prensa.com/politica/Envenenados-Presidencia_0_2975702410.html
Panamá	La Prensa	Comienza reunión entre envenenados y representantes del Gobierno	2010	http://www.prensa.com/locales/Comienza-reunion-envenenados-representantes-Gobierno_0_2975702634.html
Panamá	La Prensa	Piden reglamentar ley que ampara a afectados por dietilene glycol	2010	http://www.prensa.com/locales/Piden-reglamentar-afectados-dietilene-glycol_0_2976452480.html
Panamá	La Prensa	Envenenados tendrían fondos para medicamentos	2010	http://www.prensa.com/politica/Envenenados-fondos-medicamentos_0_2976452344.html
Panamá	La Prensa	Afectados por dietilene glycol, optimistas ante reunión de comisión	2010	http://www.prensa.com/locales/Afectados-dietilene-optimistas-reunion-comision_0_2977952417.html
Panamá	La Prensa	MP incorpora 200 víctimas al expediente por dietilene glycol	2010	http://www.prensa.com/locales/MP-incorpora-victimas-expediente-dietilene_0_2977952427.html
Panamá	La Prensa	Suspenden reunión de comisión que analiza peticiones de envenenados	2010	http://www.prensa.com/locales/Suspenden-reunion-comision-peticiones-envenenados_0_2977952425.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Surgen más víctimas del dietilene glycol	2010	http://www.prensa.com/politica/Surgen-victimas-dietilene-glycol_0_2978702116.html
Panamá	La Prensa	Aparecen 213 víctimas envenenadas	2010	http://www.prensa.com/politica/Aparecen-victimas-envenenadas_0_2978702125.html
Panamá	La Prensa	Bonissi termina vista fiscal de caso del dietilene glycol	2010	http://www.prensa.com/politica/Bonissi-termina-fiscal-dietilene-glycol_0_2979452026.html
Panamá	La Prensa	MP solicita indagatoria a directivos de la CSS	2010	http://www.prensa.com/locales/MP-solicita-indagatoria-directivos-CSS_0_2980202168.html
Panamá	La Prensa	Directivos de la CSS, al banquillo	2010	http://www.prensa.com/politica/Directivos-CSS-banquillo_0_2980951894.html
Panamá	La Prensa	Víctimas siguen llegando	2010	http://www.prensa.com/politica/Victimas-siguen-llegando_0_2980951885.html
Panamá	La Prensa	Panamá no se recuperará de la tragedia del dietilene glycol: Vergara	2010	http://www.prensa.com/locales/Panama-recuperara-tragedia-dietilene-Vergara_0_2982451754.html
Panamá	La Prensa	Investigación por envenenamientos continúa, advierte Guevara	2010	http://www.prensa.com/locales/Investigacion-envenenamientos-continua-advierte-Guevara_0_2983201714.html
Panamá	La Prensa	Fiscalía analiza caso de directivos de la CSS	2010	http://www.prensa.com/locales/Fiscalia-analiza-caso-directivos-CSS_0_2985451480.html
Panamá	La Prensa	Suspenden del cargo a miembros de la directiva de la CSS	2010	http://www.prensa.com/locales/Suspenden-cargo-miembros-directiva-CSS_0_2986201407.html
Panamá	La Prensa	Medidas cautelares a directores de la CSS	2010	http://www.prensa.com/politica/Medidas-cautelares-directores-CSS_0_2986951293.html
Panamá	La Prensa	Cámara de Comercio rechaza suspensión de directivos de la CSS	2010	http://www.prensa.com/locales/Camara-Comercio-suspension-directivos-CSS_0_2988451309.html
Panamá	La Prensa	Envenenados con dietilene glycol exigen respuesta en la calle	2010	http://www.prensa.com/politica/Envenenados-dietilene-glycol-exigen-respuesta_0_2989201059.html
Panamá	La Prensa	Manifestantes reabren la vía Transístmica	2010	http://www.prensa.com/locales/Manifestantes-reabren-via-Transistmica_0_2989201288.html
Panamá	La Prensa	Pacientes intoxicados cierran la vía Transístmica	2010	http://www.prensa.com/locales/Pacientes-intoxicados-cierran-via-Transistmica_0_2989201283.html
Panamá	La Prensa	Una tragedia 'previsible, prevenible y evitable'	2010	http://www.prensa.com/politica/tragedia-previsible-prevenible-evitable_0_2989950986.html
Panamá	La Prensa	A mediados de diciembre entregarán vista fiscal por envenenamientos	2010	http://www.prensa.com/locales/mediados-diciembre-entregaran-fiscal-envenenamientos_0_2989951164.html
Panamá	La Prensa	Caso de la CSS genera dudas	2010	http://www.prensa.com/politica/Caso-CSS-genera-dudas_0_2989950992.html
Panamá	La Prensa	Cifra de imputados por caso del tóxico puede aumentar	2010	http://www.prensa.com/politica/Cifra-imputados-toxico-puede-aumentar_0_2990700916.html
Panamá	La Prensa	De la Cruz aspira a recibir el año 2011 en libertad	2010	http://www.prensa.com/politica/Cruz-aspira-recibir-ano-libertad_0_2992200767.html
Panamá	La Prensa	Gerente de Medicom se ve libre, tras 4 años detenido	2010	http://www.prensa.com/politica/Gerente-Medicom-libre-anos-detenido_0_2992200776.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Culminan indagatorias por envenenamientos	2010	http://www.prensa.com/politica/Culminan-indagatorias-envenenamientos_0_2997450236.html
Panamá	La Prensa	Casi 2 mil afectados por dietilene glycol	2010	http://www.prensa.com/politica/mil-afectados-dietilene-glycol_0_3000449943.html
Panamá	La Prensa	Levantán medida a ex directivo de la CSS	2010	http://www.prensa.com/politica/Levantán-medida-ex-directivo-CSS_0_3003449633.html
Panamá	La Prensa	Entregan tomos del expediente de caso de envenenamiento a la CSJ	2010	http://www.prensa.com/locales/Entregan-tomos-expediente-envenenamiento-CSJ_0_3004199780.html
Panamá	La Prensa	Envenenados con dietilene glycol reabren la Transistmica	2010	http://www.prensa.com/locales/Envenenados-dietilene-glycol-reabren-Transistmica_0_3004949693.html
Panamá	La Prensa	Afectados con dietilene glycol cierran la vía Transistmica	2010	http://www.prensa.com/locales/Afectados-dietilene-glycol-cierran-Transistmica_0_3004949686.html
Panamá	La Prensa	Comité pide mejor calidad de vida para envenenados	2010	http://www.prensa.com/locales/Comite-pide-mejor-calidad-envenenados_0_3004949671.html
Panamá	La Prensa	Intoxicados mantienen cierre de la vía Transistmica	2010	http://www.prensa.com/locales/Intoxicados-mantienen-cierre-via-Transistmica_0_3004949691.html
Panamá	La Prensa	Procurador Bonissi entregará vista de envenenamientos	2010	http://www.prensa.com/politica/Procurador-Bonissi-entregara-vista-envenenamientos_0_3004199557.html
Panamá	La Prensa	Piden juicio para 22	2010	http://www.prensa.com/politica/Piden-juicio_0_3005699415.html
Panamá	La Prensa	Piden juicio para ex directores de la CSS	2010	http://www.prensa.com/politica/Piden-juicio-ex-directores-CSS_0_3005699429.html
Panamá	La Prensa	Bonissi: sin concluir vista de envenenamientos	2010	http://www.prensa.com/politica/Bonissi-concluir-vista-envenenamientos_0_2953204669.html
Panamá	La Prensa	Buscan más víctimas del dietilene glycol	2010	http://www.prensa.com/politica/Buscan-victimas-dietilene-glycol_0_2751474836.html
Panamá	La Prensa	Envenenados con dietilene glycol planean protestas	2011	http://www.prensa.com/politica/Envenenados-dietilene-glycol-planean-protestas_0_3014698518.html
Panamá	La Prensa	Centro de Toxicología será inaugurado luego del retraso	2011	http://www.prensa.com/politica/Centro-Toxicologia-inaugurado-luego-retraso_0_3015448438.html
Panamá	La Prensa	Advierten de cierre de calles	2011	http://www.prensa.com/politica/Advierten-cierre-calles_0_3016198362.html
Panamá	La Prensa	Inauguran centro de toxicología	2011	http://www.prensa.com/politica/Inauguran-centro-toxicologia_0_3017698211.html
Panamá	La Prensa	Primer día de atención en el Centro de Toxicología	2011	http://www.prensa.com/politica/Primer-dia-atencion-Centro-Toxicologia_0_3021447837.html
Panamá	La Prensa	Piden otra medida cautelar para Gateno	2011	http://www.prensa.com/politica/Piden-medida-cautelar-Gateno_0_3022947698.html
Panamá	La Prensa	MP sigue recibiendo casos de envenenados	2011	http://www.prensa.com/politica/MP-sigue-recibiendo-casos-envenenados_0_3039446148.html
Panamá	La Prensa	Víctimas del dietilene glycol exigen participación	2011	http://www.prensa.com/politica/Victimas-dietilene-glycol-exigen-participacion_0_3052944834.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Empiezan reuniones para regular la ley del dietilene glycol	2011	http://www.prensa.com/politica/Empiezan-reuniones-regular-dietilene-glycol_0_3050695053.html
Panamá	La Prensa	Envenenados con dietilene glycol cerrarán calles	2011	http://www.prensa.com/politica/Envenenados-dietilene-glycol-cerraran-calles_0_3061943923.html
Panamá	La Prensa	Afectados por dietilene glycol cierran la Transístmica	2011	http://www.prensa.com/locales/Afectados-dietilene-glycol-cierran-Transistmica_0_3067943224.html
Panamá	La Prensa	Envenenados con dietilene glycol reabren la Transístmica	2011	http://www.prensa.com/locales/Envenenados-dietilene-glycol-reabren-Transistmica_0_3067943228.html
Panamá	La Prensa	Envenenados con dietilene glycol cierran vías hoy	2011	http://www.prensa.com/politica/Envenenados-dietilene-glycol-cierran-vias_0_3067943360.html
Panamá	La Prensa	Afectados con tóxico cierran la Transístmica por segunda ocasión	2011	http://www.prensa.com/locales/Afectados-cierran-Transistmica-segunda-ocasion_0_3068693146.html
Panamá	La Prensa	Intoxicados reabren la Transístmica, pero mañana volverán a cerrarla	2011	http://www.prensa.com/locales/Intoxicados-reabren-Transistmica-volveran-cerrarla_0_3068693151.html
Panamá	La Prensa	Envenenados con dietilene glycol piden respuestas	2011	http://www.prensa.com/locales/Envenenados-dietilene-glycol-piden-respuestas_0_3078442153.html
Panamá	La Prensa	Envenenados protestarán durante cuatro días	2011	http://www.prensa.com/politica/Envenenados-protestaran-dias_0_3085941588.html
Panamá	La Prensa	Coordinan ayuda a los afectados por dietilene glycol	2011	http://www.prensa.com/locales/Coordinan-ayuda-afectados-dietilene-glycol_0_3088191177.html
Panamá	La Prensa	Afectados por dietilene glycol cierran la vía Transístmica	2011	http://www.prensa.com/locales/Afectados-dietilene-glycol-cierran-Transistmica_0_3088941112.html
Panamá	La Prensa	Envenenados reabren la Transístmica; esperan respuesta del Gobierno	2011	http://www.prensa.com/locales/Envenenados-Transistmica-esperan-respuesta-Gobierno_0_3088941118.html
Panamá	La Prensa	Envenenados con dietilene glycol se reúnen con comisión	2011	http://www.prensa.com/locales/Envenenados-dietilene-glycol-reunen-comision_0_3089691036.html
Panamá	La Prensa	Vergara pide a envenenados que no se desgasten en protestas	2011	http://www.prensa.com/locales/Vergara-pide-envenenados-desgasten-protestas_0_3089691038.html
Panamá	La Prensa	Pacientes protestan en la Transístmica	2011	http://www.prensa.com/locales/Pacientes-protestan-Transistmica_0_3089691022.html
Panamá	La Prensa	Pacientes cerrarán hoy todo el día la Transístmica	2011	http://www.prensa.com/politica/Pacientes-cerraran-hoy-dia-Transistmica_0_3089691199.html
Panamá	La Prensa	Envenenados esperan respuesta del Gorgas	2011	http://www.prensa.com/politica/Envenenados-esperan-respuesta-Gorgas_0_3097190405.html
Panamá	La Prensa	Gorgas evaluará plan de envenenados	2011	http://www.prensa.com/politica/Gorgas-evaluara-plan-envenenados_0_3097190399.html
Panamá	La Prensa	Acusan a exdirectores	2011	http://www.prensa.com/politica/Acusan-exdirectores_0_3097940348.html
Panamá	La Prensa	Piden juicio para Jované y Luciani	2011	http://www.prensa.com/politica/Piden-juicio-Jovane-Luciani_0_3097940361.html
Panamá	La Prensa	Acusan a directivos de la CSS por envenenamientos	2011	http://www.prensa.com/politica/Acusan-directivos-CSS-envenenamientos_0_3098690317.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Jované acusó a Bonissi de manipular investigación	2011	http://www.prensa.com/politica/Jovane-acuso-Bonissi-manipular-investigacion_0_3100190222.html
Panamá	La Prensa	'Bonissi ocultó pruebas para incriminarme': Jované	2011	http://www.prensa.com/politica/Bonissi-oculto-pruebas-incriminarme-Jovane_0_3100190210.html
Panamá	La Prensa	'Hubo omisiones del MP'	2011	http://www.prensa.com/politica/omisiones-MP_0_3101689985.html
Panamá	La Prensa	Sáez Llorens defiende la atención de salud que reciben envenenados	2011	http://www.prensa.com/locales/Saez-Llorens-defiende-atencion-envenenados_0_3104689531.html
Panamá	La Prensa	Analizan fórmula para pensionar a afectados por dietilene glycol	2011	http://www.prensa.com/locales/Analizan-formula-pensionar-afectados-dietilene_0_3105439459.html
Panamá	La Prensa	Envenenados se manifiestan en la Transistmica	2011	http://www.prensa.com/locales/Envenenados-manifiestan-Transistmica_0_3105439464.html
Panamá	La Prensa	Envenenados serían pensionados por CSS	2011	http://www.prensa.com/politica/Envenenados-pensionados-CSS_0_3106189537.html
Panamá	La Prensa	Pensión para envenenados	2011	http://www.prensa.com/politica/Pension-envenenados_0_3106189513.html
Panamá	La Prensa	Segundo Tribunal conocerá sumarias de envenenamientos	2011	http://www.prensa.com/politica/Segundo-Tribunal-conocera-sumarias-envenenamientos_0_3107689329.html
Panamá	La Prensa	Envenenados irán a la Presidencia	2011	http://www.prensa.com/locales/Envenenados-iran-Presidencia_0_3109938998.html
Panamá	La Prensa	Tribunal recibe caso de envenenamientos	2011	http://www.prensa.com/politica/Tribunal-recibe-caso-envenenamientos_0_3112188934.html
Panamá	La Prensa	Las otras secuelas del envenenamiento masivo	2011	http://www.prensa.com/politica/secuelas-envenenamiento-masivo_0_3113688762.html
Panamá	La Prensa	España archiva caso 'dietilene glycol'; Panamá reacciona	2011	http://www.prensa.com/locales/Espana-archiva-dietilene-Panama-reacciona_0_3130186985.html
Panamá	La Prensa	Juez español libera a Rasfer de culpa por envenenamiento	2011	http://www.prensa.com/politica/Juez-espanol-libera-Rasfer-envenenamiento_0_3130937065.html
Panamá	La Prensa	En España apelan el caso de jarabes contaminados	2011	http://www.prensa.com/mundo/Espana-apelan-caso-jarabes-contaminados_0_3130936891.html
Panamá	La Prensa	Fallo de juez español no afecta caso de envenenados	2011	http://www.prensa.com/politica/Fallo-juez-espanol-afecta-envenenados_0_3131687026.html
Panamá	La Prensa	Tóxico suma más víctimas	2011	http://www.prensa.com/politica/Toxico-suma-victimas_0_3131687021.html
Panamá	La Prensa	Sobrevivientes estarán vigilantes de apelación en España	2011	http://www.prensa.com/locales/Sobrevivientes-vigilantes-apelacion-Espana_0_3132436750.html
Panamá	La Prensa	'Rasfer omitió analizar el producto llegado de China'	2011	http://www.prensa.com/politica/Rasfer-analizar-producto-llegado-China_0_3132436920.html
Panamá	La Prensa	Envenenados piden mayor atención	2011	http://impresa.prensa.com/nacionales/Envenenados-piden-mayor-atencion_0_3139936141.html
Panamá	La Prensa	Cifra de muertos por dietilene glycol llega a 171 en cinco años	2011	http://www.prensa.com/locales/Cifra-muertos-dietilene-glycol-llega_0_3141435862.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Envenenados con tóxico harán denuncia ante organismos de salud	2011	http://www.prensa.com/locales/Envenenados-toxico-denuncia-organismos-salud_0_3142185779.html
Panamá	La Prensa	Murió otra víctima del tóxico, y ya suman 167	2011	http://www.prensa.com/politica/Murio-victima-toxico-suman_0_3142185949.html
Panamá	La Prensa	Son 219 muertos por jarabe	2011	http://www.prensa.com/politica/muertos-jarabe_0_3146685443.html
Panamá	La Prensa	Ifarhu dará ayuda económica a hijos y nietos de intoxicados	2011	http://www.prensa.com/politica/Ifarhu-economica-hijos-nietos-intoxicados_0_3153434757.html
Panamá	La Prensa	Indignación en Panamá por archivo del caso dietilene glycol	2011	http://www.prensa.com/locales/Indignacion-Panama-archivo-dietilene-glycol_0_3162433937.html
Panamá	La Prensa	Caso dietilene glycol aún es un tema pendiente	2011	http://impresa.prensa.com/panorama/Caso-dietilene-glycol-tema-pendiente_0_3172932766.html
Panamá	La Prensa	Protestan frente a las instalaciones de la gobernación de Coclé	2011	http://impresa.prensa.com/nacionales/Protestan-frente-instalaciones-gobernacion-Cocle_0_3173682714.html
Panamá	La Prensa	Comité por el Derecho a la Salud denuncia falta de atención médica	2011	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/Comite-Derecho-Salud-denuncia-atencion_0_3220927942.html
Panamá	La Prensa	Denuncian nueva muerte por dietilene glycol	2011	http://www.prensa.com/locales/Denuncian-nueva-muerte-dietilene-glycol_0_3175932381.html
Panamá	La Prensa	Archivo del caso dietilene glycol en España es un 'simulacro de justicia'	2011	http://www.prensa.com/elizabeth_garrido_a/Archivo-dietilene-Espana-simulacro-justicia_0_3222427773.html
Panamá	La Prensa	CSS apela en España fallo a favor de Rasfer	2011	http://impresa.prensa.com/panorama/CSS-apela-Espana-favor-Rasfer_0_3223177719.html
Panamá	La Prensa	Afectados por tóxico protestan en la Transístmica	2011	http://www.prensa.com/getzalette_reyes/Afectados-toxico-protestan-Transistmica_0_3178182173.html
Panamá	La Prensa	Pascual: El Gobierno debe ser más humano con afectados por dietilene glycol	2011	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/Pascual-Gobierno-afectados-dietilene-glycol_0_3256924277.html
Panamá	La Prensa	CSS: Pacientes afectados por dietilene glycol reciben atención diaria	2011	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/CSS-Pacientes-afectados-dietilene-atencion_0_3258424148.html
Panamá	La Prensa	Afectados por veneno intensificarán protestas	2011	http://www.prensa.com/getzalette_reyes/Afectados-veneno-intensificaran-protestas_0_3274922567.html
Panamá	La Prensa	286 muertos por veneno	2011	http://impresa.prensa.com/panorama/muertos-veneno_0_3274922745.html
Panamá	La Prensa	Reabren la vía Transístmica	2011	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/Reabren-via-Transistmica_0_3277922208.html
Panamá	La Prensa	Afectados por tóxico protestan en la vía Transístmica	2011	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/Afectados-toxico-protestan-via-Transistmica_0_3277922207.html
Panamá	La Prensa	Este año ha sido oscuro para afectados con dietilene glycol: Pascual	2011	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/oscuro-afectados-dietilene-glycol-Pascual_0_3285421426.html
Panamá	La Prensa	España archiva caso de jarabe que mató a cientos en Panamá	2011	http://www.prensa.com/mundo/Espana-archiva-jarabe-cientos-Panama_0_3162433924.html
Panamá	La Prensa	Especialistas de medicina legal y ciencias forenses no se dan abasto: Ayú	2012	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/Especialistas-medicina-ciencias-forenses-Ayu_0_3287671249.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Por falta de técnicos se retrasa investigación	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/falta-tecnicos-retrasa-investigacion_0_3289171159.html
Panamá	La Prensa	Afectados con tóxico llaman a concentración	2012	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/Afectados-toxico-llaman-concentracion_0_3292920728.html
Panamá	La Prensa	Afectados por veneno no llegan a acuerdos; anuncian protestas	2012	http://www.prensa.com/yalena_ortiz/Afectados-llegan-acuerdos-anuncian-protestas_0_3298170189.html
Panamá	La Prensa	Propuesta, en suspenso	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Propuesta-suspenso_0_3298170259.html
Panamá	La Prensa	Afectados por dietilene glycol evalúan acciones de protesta	2012	http://www.prensa.com/yalena_ortiz/Afectados-dietilene-evaluan-acciones-protesta_0_3298920100.html
Panamá	La Prensa	Exigen mejor atención a afectados por dietilene glycol	2012	http://www.prensa.com/cinthia_almanza/Exigen-atencion-afectados-dietilene-glycol_0_3299670078.html
Panamá	La Prensa	Llaman a juicio a Luciani por el caso de dietilene glycol	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Llaman-juicio-Luciani-dietilene-glycol_0_3299670114.html
Panamá	La Prensa	Juicio en caso de tóxico	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Juicio-caso-toxico_0_3299670095.html
Panamá	La Prensa	Apelarán fallo sobre envenenados con tóxico	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Apelaran-fallo-envenenados-toxico_0_3300420023.html
Panamá	La Prensa	Pensión para afectados con dietilene glycol	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Pension-afectados-dietilene-glycol_0_3301169971.html
Panamá	La Prensa	Afectados por el dietilene glycol piden un diálogo con la CSS	2012	http://www.prensa.com/yalena_ortiz/Afectados-dietilene-glycol-dialogo-CSS_0_3305669492.html
Panamá	La Prensa	Solicitan estudio de pensión vital	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Solicitan-estudio-pension-vitalicia_0_3306419395.html
Panamá	La Prensa	Colapso en la estructura de controles permitió los envenenamientos	2012	http://www.prensa.com/juan_manuel_diaz/Colapso-estructura-controles-permitio-envenenamientos_0_3307919218.html
Panamá	La Prensa	‘Descontrol propició las intoxicaciones en la CSS’	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Descontrol-propicio-intoxicaciones-CSS_0_3307919217.html
Panamá	La Prensa	‘No había control en la CSS’	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/control-CSS_0_3307919216.html
Panamá	La Prensa	Víctimas del dietilene glycol cierran cuatro paños de la Transístmica	2012	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/Victimas-dietilene-glycol-cierran-Transistmica_0_3310168971.html
Panamá	La Prensa	Afectados por dietilene glycol volverán a las calles mañana	2012	http://www.prensa.com/yalena_ortiz/Afectados-dietilene-glycol-volveran-manana_0_3310918881.html
Panamá	La Prensa	Víctimas del dietilene glycol vuelven a cerrar la Transístmica	2012	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/Victimas-dietilene-glycol-vuelven-Transistmica_0_3310918891.html
Panamá	La Prensa	Envenenados hacen sentir su molestia	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Envenenados-hacen-sentir-molestia_0_3310918969.html
Panamá	La Prensa	Pascual dice que afectados por dietilene glycol están dispuestos a dialogar	2012	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/Pascual-afectados-dietilene-dispuestos-dialogar_0_3311668899.html
Panamá	La Prensa	Gabinete enviará a la Asamblea proyecto de pensión para envenenados	2012	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/Gabinete-enviara-Asamblea-proyecto-envenenados_2_3314688502.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Víctimas del dietilene glycol cierran la Calle 50	2012	http://www.prensa.com/maria_carmen_fernandez_-_cinthia_almanza/Victimas-dietilene-glycol-cierran-Calle_0_3314668516.html
Panamá	La Prensa	Gabinete aprueba pensión para envenenados	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Gabinete-aprueba-pension-envenenados_0_3315418504.html
Panamá	La Prensa	Polémica por pensión vitalicia de la CSS	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Polemica-pension-vitalicia-CSS_0_3319168163.html
Panamá	La Prensa	Pensión para las víctimas por jarabes envenenados	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Pension-victimas-jarabes-envenenados_0_3319168152.html
Panamá	La Prensa	CSS retrasa el envío de expedientes de envenenados	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/CSS-retrasa-envio-expedientes-envenenados_0_3319918107.html
Panamá	La Prensa	CSS retarda evaluaciones	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/CSS-retarda-evaluaciones_0_3319918102.html
Panamá	La Prensa	Víctimas del dietilene glycol protestarán después de Carnaval	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Victimas-dietilene-protestaran-despues-Carnaval_0_3321417908.html
Panamá	La Prensa	Pascual dice que la CSS sigue dilatando la solución para los envenenados	2012	http://www.prensa.com/yalena_ortiz/Pascual-CSS-dilatando-solucion-envenenados_0_3327417226.html
Panamá	La Prensa	Niegan retraso en entrega de historiales a Medicina Legal	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Niegan-entrega-historiales-Medicina-Legal_0_3329667113.html
Panamá	La Prensa	Afectados por tóxico anuncian protestas en todo el país	2012	http://www.prensa.com/cinthia_almanza/Afectados-toxico-anuncian-protestas-pais_0_3350664971.html
Panamá	La Prensa	Afectados por dietilene glycol reiteran que emprenderán acciones de fuerza	2012	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/Afectados-dietilene-reiteran-emprenderan-acciones_0_3351414917.html
Panamá	La Prensa	Afectados por tóxico no permitirán que se apruebe proyecto de compensación	2012	http://www.prensa.com/yalena_ortiz/Afectados-permitiran-apruebe-proyecto-compensacion_0_3363413636.html
Panamá	La Prensa	Proponen pensión vitalicia para las víctimas	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Proponen-pension-vitalicia-victimas_0_3364163757.html
Panamá	La Prensa	Corte declara ilegales las medidas aplicadas a directivo de la CSS	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Corte-ilegales-aplicadas-directivo-CSS_0_3364913599.html
Panamá	La Prensa	Expectativa por ley de pensión vitalicia	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Expectativa-ley-pension-vitalicia_0_3365663455.html
Panamá	La Prensa	Envenenados consideran 'miserable' la pensión vitalicia	2012	http://www.prensa.com/yalena_ortiz/Envenenados-consideran-miserable-pension-vitalicia_0_3366413361.html
Panamá	La Prensa	De Souza: 'Son entendibles las aspiraciones' de afectados por tóxico	2012	http://www.prensa.com/yalena_ortiz/Souza-entendibles-aspiraciones-afectados-toxico_0_3373162680.html
Panamá	La Prensa	Envenenados rechazan proyecto de pensión vitalicia	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Envenenados-rechazan-proyecto-pension-vitalicia_0_3373162751.html
Panamá	La Prensa	Subcomisión analizará la pensión vitalicia para envenenados	2012	http://www.prensa.com/manuel_vega_loo/Subcomision-analizara-pension-vitalicia-envenenados_0_3372412781.html
Panamá	La Prensa	En Azuero envenenados con el dietilene glycol denuncian 'ultraje'	2012	http://www.prensa.com/vielka_corro_rios/Azuero-envenenados-dietilene-denuncian-ultraie_0_3373912614.html
Panamá	La Prensa	Proyecto de pensión vitalicia para envenenados será discutido en julio	2012	http://www.prensa.com/getzalette_reyes/Proyecto-pension-vitalicia-envenenados-discutido_0_3375412458.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	El lunes reanudarán discusión del proyecto de ley sobre pensión vitalicia	2012	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/reanudaran-discusion-proyecto-pension-vitalicia_0_3378412143.html
Panamá	La Prensa	Afectados por tóxico realizarán una vigilia el próximo martes	2012	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/Afectados-realizaran-vigilia-proximo-martes_0_3383661621.html
Panamá	La Prensa	Envenenados con dietilene glycol protestan en Calidonia	2012	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/Envenenados-dietilene-glycol-protestan-Calidonia_0_3388161176.html
Panamá	La Prensa	Envenenados con dietilene glycol de Azuero exigen mejor atención médica	2012	http://www.prensa.com/vielka_corro_rios/Envenenados-dietilene-Azuero-atencion-medica_0_3388161175.html
Panamá	La Prensa	Pacientes y familiares de envenenados anuncian acciones en las calles	2012	http://www.prensa.com/yalena_ortiz/Pacientes-familiares-envenenados-anuncian-acciones_0_3388161257.html
Panamá	La Prensa	Afectados por tóxico deben denunciar mala atención en la CSS, según Abadía	2012	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/Afectados-denunciar-atencion-CSS-Abadia_0_3394910555.html
Panamá	La Prensa	Envenenados con tóxico piden una política de Estado que los proteja	2012	http://www.prensa.com/cinthia_almanza/Envenenados-toxico-piden-politica-proteja_0_3398660119.html
Panamá	La Prensa	Afectados por el dietilene glycol anuncian nuevas protestas	2012	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/Afectados-dietilene-glycol-anuncian-protestas_0_3424157639.html
Panamá	La Prensa	Afectados por dietilene glycol protestan frente a la Procuraduría	2012	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/Afectados-dietilene-glycol-protestan-Procuraduria_0_3424907496.html
Panamá	La Prensa	Afectados por tóxico piden aportes a transeúntes en la vía Transístmica	2012	http://www.prensa.com/priscilla_perez/Afectados-toxico-aptos-transeuntes-Transistmica_0_3403909602.html
Panamá	La Prensa	Afectados con dietilene glycol reiteran desacuerdo por pensiones	2012	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/Afectados-dietilene-reiteran-desacuerdo-pensiones_0_3430906982.html
Panamá	La Prensa	Afectados por dietilene glycol, a la espera de ser atendidos por Martinelli	2012	http://www.prensa.com/yalena_ortiz/Afectados-dietilene-glycol-atendidos-Martinelli_0_3436906293.html
Panamá	La Prensa	Afectados por dietilene glycol llegan a un acuerdo con el Gobierno	2012	http://www.prensa.com/cinthia_almanza/Afectados-dietilene-glycol-acuerdo-Gobierno_0_3437656274.html
Panamá	La Prensa	Tarde de marchas hacia la Presidencia	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Tarde-marchas-Presidencia_0_3437656282.html
Panamá	La Prensa	Víctimas de jarabes envenenados tienen propuesta de pensión	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Victimas-jarabes-envenenados-propuesta-pension_0_343906070.html
Panamá	La Prensa	Afectados por tóxico denuncian a directivos de CSS	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Afectados-toxico-denuncian-directivos-CSS_0_3442905881.html
Panamá	La Prensa	CSS estudia peticiones de intoxicados por dietilene glycol	2012	http://www.prensa.com/cinthia_almanza/CSS-estudia-peticiones-intoxicados-dietilene_0_3447405263.html
Panamá	La Prensa	Afectados por dietilene glycol vuelven a la Presidencia	2012	http://www.prensa.com/cinthia_almanza/Afectados-dietilene-glycol-vuelven-Presidencia_0_3447405274.html
Panamá	La Prensa	Jefe de la CSS dice que está dispuesto a reconsiderar monto de pensiones	2012	http://www.prensa.com/rosalia_simmons/Jefe-CSS-dispuesto-reconsiderar-pensiones_2_3451924779.html
Panamá	La Prensa	Insultos en debate a ley de pensión a envenenados	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Insultos-debate-ley-pension-envenenados_0_3451904812.html
Panamá	La Prensa	Suspensión de debate sobre pensión vitalicia causa polémica en la AN	2012	http://www.prensa.com/getzalette_reyes-gustavo_a-aparicio_o/Suspension-pension-vitalicia-polemica-AN_0_3451154881.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Afectados por dietilene glycol piden una pensión digna, reitera Pascual	2012	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/Afectados-dietilene-pension-reitera-Pascual_0_3456404407.html
Panamá	La Prensa	Afectados por dietilene glycol esperan ser citados en la AN	2012	http://www.prensa.com/yalena_ortiz/Afectados-dietilene-esperan-citados-AN_0_3460153980.html
Panamá	La Prensa	Tribunal negó a Tajú reintegro a junta directiva de la CSS	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Tribunal-Taju-reintegro-directiva-CSS_0_3467653317.html
Panamá	La Prensa	Intoxicados por dietilene glycol marcharán el próximo martes	2012	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/Intoxicados-dietilene-marcharan-proximo-martes_0_3469902996.html
Panamá	La Prensa	De la Cruz, en huelga de hambre	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Cruz-huelga-hambre_0_3472902770.html
Panamá	La Prensa	Ángel De la Cruz cumple cuarto día en huelga de hambre	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Angel-Cruz-cuarto-huelga-hambre_0_3475152526.html
Panamá	La Prensa	Continúa diálogo entre el Gobierno y las víctimas del dietilene glycol	2012	http://www.prensa.com/cinthia_almanza/Continua-dialogo-Gobierno-victimas-dietilene_0_3476652346.html
Panamá	La Prensa	Ángel De la Cruz fue llevado al hospital por huelga de hambre	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Angel-Cruz-llevado-hospital-hambre_0_3477402321.html
Panamá	La Prensa	Ángel de la Cruz se niega a recibir atención médica	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Angel-Cruz-recibir-atencion-medica_0_3478152270.html
Panamá	La Prensa	Rechazan proyecto de pensión para víctimas del dietilene glycol	2012	http://impresa.prensa.com/nacionales/Rechazan-proyecto-pension-victimas-dietilene_0_3478902208.html
Panamá	La Prensa	De la Cruz, al hospital por huelga de hambre	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Cruz-hospital-huelga-hambre_0_3481901892.html
Panamá	La Prensa	‘Nunca supe que bidones tenían tóxico’: De la Cruz	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/supe-bidones-toxico-Cruz_0_3485651479.html
Panamá	La Prensa	Envenenados con fármacos de la CSS piden a Martinelli que saque a Sáez-Llorens	2012	http://www.prensa.com/yalena_ortiz/Envenenados-farmacos-CSS-Martinelli-Saez-Llorens_0_3489401089.html
Panamá	La Prensa	Afectados por dietilene glycol protestan enfrente a CSJ	2012	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/Afectados-dietilene-protestan-enfrente-CSJ_0_3493150663.html
Panamá	La Prensa	Dietilene glycol, mil 250 casos pendientes	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Dietilene-glycol-mil-casos-pendientes_0_3493900676.html
Panamá	La Prensa	Envenenados insisten en la destitución de Sáez-Llorens	2012	http://www.prensa.com/rosalia_simmons-priscilla_perez/Envenenados-insisten-destitucion-Saez-Llorens_0_3496150371.html
Panamá	La Prensa	Gobierno aún no define monto de pensión para evenedados por el jarabe	2012	http://www.prensa.com/maria_cristina_ramirez/Gobierno-define-pension-evenedados-jarabe_0_3498400150.html
Panamá	La Prensa	Ángel De la Cruz es llevado a un hospital	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Angel-Cruz-llevado-hospital_0_3501399889.html
Panamá	La Prensa	Afectados por dietilene glycol piden una mejor atención médica	2012	http://www.prensa.com/getzalette_reyes/Afectados-dietilene-glycol-atencion-medica_0_3503649668.html
Panamá	La Prensa	El número de muertes por dietilene glycol sube a 306	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/numero-muertes-dietilene-glycol-suba_0_3512648748.html
Panamá	La Prensa	Ángel De la Cruz sale de la cárcel con restricciones	2012	http://impresa.prensa.com/panorama/Angel-Cruz-sale-carcel-restricciones_0_3527647253.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Oficina para apoyo a los envenenados, sin fondos	2012	http://impresaprensa.com/panorama/Oficina-apoyo-envenenados-fondos_0_3532146824.html
Panamá	La Prensa	Unidad para apoyo a envenenados cerrará	2012	http://impresaprensa.com/panorama/Unidad-apoyo-envenenados-cerrara_0_3532146823.html
Panamá	La Prensa	Comité se opone a viaje de Luciani y Gateno	2012	http://impresaprensa.com/panorama/Comite-opone-viaje-Luciani-Gateno_0_3536646361.html
Panamá	La Prensa	CSS: Pensiones a víctimas del dietilene glycol podrían darse en enero de 2013	2012	http://www.prensa.com/cinthia_almanza/CSS-Pensiones-victimas-dietilene-podrian_0_3545645404.html
Panamá	La Prensa	‘Ángel de la Cruz no es una amenaza’	2012	http://impresaprensa.com/panorama/Angel-Cruzno-amenaza_0_3556144419.html
Panamá	La Prensa	Afectados por el dietilene glycol, un asunto pendiente	2012	http://impresaprensa.com/panorama/Afectados-dietilene-glycol-asunto-pendiente_0_3559144118.html
Panamá	La Prensa	Sáez Llorens reitera que CSS pensionará a víctimas del DEG	2012	http://impresaprensa.com/nacionales/Saez-Llorens-CSS-pensionara-DEG_0_3445905586.html
Panamá	La Prensa	Suben becas a víctimas del dietilene glycol	2013	http://impresaprensa.com/panorama/Suben-becas-victimas-dietilene-glycol_0_3565893409.html
Panamá	La Prensa	MP cierra oficina destinada para atender a envenenados	2013	http://impresaprensa.com/panorama/MP-oficina-destinada-atender-envenenados_0_3571142860.html
Panamá	La Prensa	Exigen celeridad a la Corte Suprema en caso de dietilene glycol	2013	http://www.prensa.com/rosalia_simmons/Exigen-celeridad-Corte-Suprema-dietilene_0_3571892789.html
Panamá	La Prensa	Víctimas de medicinas envenenadas, disconformes	2013	http://impresaprensa.com/panorama/Victimas-medicinas-envenenadas-disconformes_0_3754874487.html
Panamá	La Prensa	Procuradora mantendrá oficina para envenenados	2013	http://impresaprensa.com/panorama/Procuradora-mantendra-oficina-envenenados_0_3575642448.html
Panamá	La Prensa	Nombrarán a médicos para agilizar expedientes	2013	http://impresaprensa.com/panorama/Nombraran-medicos-agilizar-expedientes_0_3588391210.html
Panamá	La Prensa	Pensión para afectados por dietilene glycol sería de \$600	2013	http://www.prensa.com/priscilla_perez/Pension-afectados-dietilene-glycol_0_3607889196.html
Panamá	La Prensa	A discusión, pensión para afectados por el dietilene glycol	2013	http://impresaprensa.com/panorama/discusion-pension-afectados-dietilene-glycol_0_3613888662.html
Panamá	La Prensa	Minsa presentará esta semana proyecto sobre pensiones a la Asamblea	2013	http://www.prensa.com/aminta_bustamante/Minsa-presentara-proyecto-pensiones-Asamblea_0_3618388139.html
Panamá	La Prensa	Cierran fiscalía especial	2013	http://impresaprensa.com/panorama/Cierran-fiscalia-especial_0_3618388219.html
Panamá	La Prensa	Discutirán pago de pensión vitalicia	2013	http://impresaprensa.com/panorama/Discutiran-pago-pension-vitalicia_0_3619887985.html
Panamá	La Prensa	Aprueban en primer debate proyecto de pensión vitalicia	2013	http://www.prensa.com/cinthia_almanza-gustavo_a-aparicio_o/Aprueban-debate-proyecto-pension-vitalicia_2_3620657900.html
Panamá	La Prensa	Pensión vitalicia pasa a segundo debate	2013	http://impresaprensa.com/panorama/Pension-vitalicia-pasa-segundo-debate_0_3621387837.html
Panamá	La Prensa	Por unanimidad Asamblea aprueba en segundo debate pensión vitalicia	2013	http://www.prensa.com/aminta_bustamante/unanimidad-Asamblea-segundo-pension-vitalicia_0_3623637610.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Comité espera que el martes se apruebe en tercer debate la pensión vitalicia	2013	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/Comite-espera-apruebe-pension-vitalicia_0_3623637659.html
Panamá	La Prensa	Discusión expedita para pensión vitalicia	2013	http://impresa.prensa.com/panorama/Discusion-expedita-pension-vitalicia_0_3623637689.html
Panamá	La Prensa	Asamblea Nacional aprueba en tercer debate proyecto de pensión vitalicia	2013	http://www.prensa.com/aminta_bustamante/Asamblea-Nacional-aprueba-proyecto-vitalicia_0_3624387577.html
Panamá	La Prensa	Pensión va a tercer debate	2013	http://impresa.prensa.com/panorama/Pension-va-tercer-debate_0_3624387606.html
Panamá	La Prensa	Martinelli sanciona ley que establece pensión vitalicia a envenenados	2013	http://www.prensa.com/manuel_vega_loo/Martinelli-sanciona-establece-vitalicia-envenenados_0_3625137462.html
Panamá	La Prensa	Pensión vitalicia, a un paso de ser ley	2013	http://impresa.prensa.com/panorama/Pension-vitalicia-paso-ley_0_3625137537.html
Panamá	La Prensa	Pensión vitalicia ya es ley de la República	2013	http://impresa.prensa.com/panorama/Pension-vitalicia-ley-Republica_0_3625887448.html
Panamá	La Prensa	Ejecutivo sanciona ley que crea pensión vitalicia	2013	http://impresa.prensa.com/panorama/Ejecutivo-sanciona-crea-pension-vitalicia_0_3625887443.html
Panamá	La Prensa	Indemnizaciones desiguales: Luis Antonio Pereira Sánchez	2013	http://impresa.prensa.com/opinion/Indemnizaciones-Luis-Antonio-Pereira-Sanchez_0_3631886888.html
Panamá	La Prensa	La CSS demandó a España	2013	http://impresa.prensa.com/panorama/CSS-demando-Espana_0_3653634677.html
Panamá	La Prensa	Demandan al Estado español	2013	http://www.prensa.com/jose_otero/Demandan-espanol_0_3653634668.html
Panamá	La Prensa	Caso de dietilene glycol, aún pendiente	2013	http://impresa.prensa.com/panorama/Caso-dietilene-glycol-pendiente_0_3656634384.html
Panamá	La Prensa	Tribunal deja salir del país a empresario Teófilo Gateno	2013	http://impresa.prensa.com/panorama/Tribunal-salir-empresario-Teofilo-Gateno_0_3688881166.html
Panamá	La Prensa	Beneficio no llegará a todas las víctimas	2013	http://impresa.prensa.com/panorama/Beneficio-llegara-todas-victimas_0_3695630472.html
Panamá	La Prensa	Pensión vitalicia para un grupo mínimo de víctimas	2013	http://impresa.prensa.com/panorama/Pension-vitalicia-grupo-minimo-victimas_0_3695630470.html
Panamá	La Prensa	Afectados por el dietilene glycol aún no recibirán pago	2013	http://impresa.prensa.com/panorama/Afectados-dietilene-glycol-recibiran-pago_0_3703129825.html
Panamá	La Prensa	Víctimas del dietilene glycol denuncian falta de medicamentos en la CSS	2013	http://www.prensa.com/cinthia_almanza/Victimas-dietilene-denuncian-medicamentos-CSS_0_3727127503.html
Panamá	La Prensa	Denuncian que la CSS incumple con Ley No.20	2013	http://impresa.prensa.com/panorama/Denuncian-CSS-incumple-Ley-No20_0_3741375992.html
Panamá	La Prensa	CSS empieza trámites para pago de pensión	2013	http://impresa.prensa.com/panorama/CSS-empieza-tramites-pago-pension_0_3751874894.html
Panamá	La Prensa	500 personas exigen una pensión vitalicia	2013	http://impresa.prensa.com/panorama/personas-exigen-pension-vitalicia_0_3755624415.html
Panamá	La Prensa	Afectados por dietilene glycol esperan justicia	2013	http://impresa.prensa.com/panorama/Afectados-dietilene-glycol-esperan-justicia_0_3778122231.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	No hay cifras exactas de víctimas por tóxico	2013	http://impresaprensa.com/panorama/cifras-exactas-victimas-toxico_0_3778872147.html
Panamá	La Prensa	Tribunal autoriza salida del país a Gateno	2013	http://impresaprensa.com/panorama/Tribunal-autoriza-salida-pais-Gateno_0_3791620847.html
Panamá	La Prensa	Pacientes por dietilene glycol exigen mejor trato	2013	http://impresaprensa.com/nacionales/Pacientes-dietilene-glycol-exigen-trato_0_3803619691.html
Panamá	La Prensa	60 personas cobrarán la pensión vitalicia	2013	http://impresaprensa.com/panorama/personas-cobraran-pension-vitalicia_0_3805119515.html
Panamá	La Prensa	Entregan pago a afectados por dietilene glycol	2013	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/Entregan-pago-afectados-dietilene-glycol_0_3809619034.html
Panamá	La Prensa	Gobierno entrega pensión a víctimas de jarabe envenenado	2013	http://impresaprensa.com/panorama/Gobierno-entrega-pension-victimas-envenenado_0_3810368981.html
Panamá	La Prensa	Piden pensión expedita	2013	http://impresaprensa.com/panorama/Piden-pension-expedita_0_3830616975.html
Panamá	La Prensa	MP tramita más casos por envenenamiento	2014	http://impresaprensa.com/panorama/MP-tramita-casos-envenenamiento_0_3868113222.html
Panamá	La Prensa	Corte archiva denuncia a directores de la CSS	2014	http://impresaprensa.com/panorama/Corte-archiva-denuncia-directores-CSS_0_3913108709.html
Panamá	La Prensa	Pensión por dietilene glycol no llega a todos	2014	http://impresaprensa.com/panorama/Pension-dietilene-glycol-llega_0_3928107228.html
Panamá	La Prensa	Exigen a Medicina Legal agilizar certificación	2014	http://impresaprensa.com/nacionales/Exigen-Medicina-Legal-agilizar-certificacion_0_3938606195.html
Panamá	La Prensa	Las víctimas olvidadas	2014	http://impresaprensa.com/panorama/victimas-olvidadas_0_3945355507.html
Panamá	La Prensa	Caso de golpiza a envenenados irá a la CIDH	2014	http://impresaprensa.com/panorama/Caso-golpiza-envenenados-ira-CIDH_0_3958104204.html
Panamá	La Prensa	Los traumas del tóxico	2014	http://impresaprensa.com/panorama/traumas-toxico_0_3997100325.html
Panamá	La Prensa	Admiten demanda en contra de la CSS	2014	http://impresaprensa.com/panorama/Admiten-demanda-CSS_0_4009099138.html
Panamá	La Prensa	Representante legal de Rasfer irá a juicio	2014	http://impresaprensa.com/panorama/Representante-legal-Rasfer-ira-juicio_0_4029347097.html
Panamá	La Prensa	Víctimas de envenenamiento masivo relatan sus penurias	2014	http://www.prensa.com/urania_cecilia_molina/Victimas-envenenamiento-masivo-relatan-penurias_0_4053344635.html
Panamá	La Prensa	Impulsan proyecto para apoyar a víctimas del dietilene glycol	2014	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/Impulsan-proyecto-victimas-dietilene-glycol_0_4055594446.html
Panamá	La Prensa	Asamblea evalúa proyecto de ley que beneficiará a víctimas de dietilenglicol	2014	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/Asamblea-proyecto-beneficiara-victimas-dietilenglicol_2_4059364024.html
Panamá	La Prensa	Modificarán ley sobre derechos de víctimas del dietilene glycol	2014	http://impresaprensa.com/panorama/Modificaran-derechos-victimas-dietilene-glycol_0_4065343478.html
Panamá	La Prensa	Retoman debate sobre ley de víctimas por dietilene glycol	2014	http://impresaprensa.com/panorama/Retoman-debate-victimas-dietilene-glycol_0_4069843028.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Evaluarán a víctimas de envenenamiento	2014	http://impresaprensa.com/panorama/Evaluaran-victimas-envenenamiento_0_4075842457.html
Panamá	La Prensa	Especialistas no atienden a intoxicados por jarabe	2014	http://impresaprensa.com/nacionales/Especialistas-atienden-intoxicados-jarabe_0_4081091959.html
Panamá	La Prensa	Afectadas por el dietilene glycol piden les dé un mejor trato	2014	http://impresaprensa.com/nacionales/prensa_0_4090091005.html
Panamá	La Prensa	Asamblea evalúa proyecto de ley que beneficiará a víctimas de dietilenglicol	2014	http://www.prensa.com/redaccion_de_prensa-com/Asamblea-proyecto-beneficiara-victimas-dietilenglicol_2_4059364024.html
Panamá	La Prensa	En David atenderán a personas afectadas por el dietilenglicol	2014	http://impresaprensa.com/nacionales/David-atenderan-personas-afectadas-dietilenglicol_0_4079592005.html
Panamá	La Prensa	Envenenados claman por mejor atención	2014	http://impresaprensa.com/panorama/prensa_0_4090840915.html
Panamá	La Prensa	Varela conversa con afectados por el dietilene glicol	2015	http://www.prensa.com/sociedad/Presidente-sancionara-pension-pacientes-dietilene_0_4154584678.html
Panamá	La Prensa	Asamblea aprueba beneficios para afectados por dietilene glycol	2015	http://www.prensa.com/sociedad/Aprueban-pension-vitalicia-afectados-dietilenglicol_0_4174832668.html
Panamá	La Prensa	Pensión a afectados por dietilene glycol será retroactiva	2015	http://impresaprensa.com/panorama/Pension-afectados-dietilene-glycol-retroactiva_0_4174832580.html
Panamá	La Prensa	Afectados por dietilene glycol serán atendidos en Chitré	2015	http://impresaprensa.com/nacionales/Afectados-dietilene-glycol-atendidos-Chitre_0_4184581562.html
Panamá	La Prensa	Construirán centros para afectados por tóxico	2015	http://impresaprensa.com/panorama/Construiran-centros-afectados-toxico_0_4207829267.html
Panamá	La Prensa	Tribunal exime de culpa a empresaria	2015	http://impresaprensa.com/panorama/Tribunal-exime-culpa-empresaria_0_4228827173.html
Panamá	La Prensa	Víctimas del 'dietilene glycol' reciben pago de pensión vitalicia	2015	http://impresaprensa.com/panorama/Victimas-dietilene-reciben-pension-vitalicia_0_4237826278.html
Panamá	La Prensa	200 víctimas del dietilene glycol reciben pago de pensión vitalicia	2015	http://www.prensa.com/sociedad/victimas-dietilene-reciben-pension-vitalicia_0_4237076420.html
Panamá	La Prensa	Afectados por el jarabe con dietilene glycol reciben cheque simbólico	2015	http://www.prensa.com/locales/Afectados-Dietilene-glycol-reciben-simbolico_0_4264823604.html
Panamá	La Prensa	Afectados por jarabe aún luchan	2015	http://impresaprensa.com/panorama/Afectados-jarabe-luchan_0_4275322545.html
Panamá	La Prensa	Avanza propuesta que consagra derechos de envenenados	2015	http://impresaprensa.com/panorama/Avanza-propuesta-consagra-derechos-envenenados_0_4129837049.html
Panamá	La Prensa	83 querellantes sin notificarse en caso de muertes por tóxico	2016	http://impresaprensa.com/panorama/querellantes-notificarse-caso-muertes-toxico_0_4424557589.html
Panamá	La Prensa	Suspenden audiencia del caso dietilene glycol; se reanuda el 21 de marzo	2016	http://www.prensa.com/locales/Afectados-envenenamiento-justicia-comenzar-audiencia_0_4437306362.html
Panamá	La Prensa	Esta mañana se reanuda audiencia por envenenamiento masivo	2016	http://www.prensa.com/locales/manana-reanuda-audiencia-envenenamiento-masivo_0_4447805293.html
Panamá	La Prensa	El martes se reanuda la audiencia por el caso del envenenamiento masivo con dietilenglicol	2016	http://www.prensa.com/judiciales/Inicia-audiencia-envenenamiento-masivo-dietilenglicol_0_4442555828.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Dan lectura a 11 querellas en audiencia por envenenamiento con dietilene glycol	2016	http://www.prensa.com/locales/reanuda-audiencia-envenenamiento-dietilenglicol_0_4443305762.html
Panamá	La Prensa	Tribunal decidiría hoy querellas de envenenados	2016	http://impresa.prensa.com/panorama/Tribunal-decidiria-hoy-querellas-envenenados_0_4444055610.html
Panamá	La Prensa	Tribunal admite 39 de 44 querellas por el envenenamiento del dietilenglicol	2016	http://www.prensa.com/judiciales/Tribunal-admite-querellas-envenenamiento-dietilenglicol_0_4449305179.html
Panamá	La Prensa	Audiencia por muertes a causa del dietilenglicol	2016	http://impresa.prensa.com/panorama/Audiencia-muertes-causa-dietilenglicol_0_4437306315.html
Panamá	La Prensa	Víctimas del jarabe claman por justicia 10 años después	2016	http://impresa.prensa.com/panorama/Victimas-jarabe-claman-justicia-despues_0_4438056237.html
Panamá	La Prensa	Hoy será la audiencia por el caso de dietilenglicol	2016	http://www.prensa.com/judiciales/Reclaman-justicia-envenenamiento_0_4441805871.html
Panamá	La Prensa	Reanudan audiencia por el caso del envenenamiento masivo con dietilenglicol	2016	http://www.prensa.com/videos/Reanudan-audiencia-envenenamiento-masivo-dietilenglicol_2_4442575704.html
Panamá	La Prensa	Hoy será la audiencia por el caso de dietilenglicol	2016	http://impresa.prensa.com/panorama/Hoy-audiencia-caso-dietilenglicol_0_4442555706.html
Panamá	La Prensa	'Me estoy muriendo día a día'	2016	http://impresa.prensa.com/panorama/muriendo-dia_0_4443305714.html
Panamá	La Prensa	Víctimas de envenenamiento masivo se quejan por procedimiento en audiencia	2016	http://www.prensa.com/locales/Victimas-envenenamiento-masivo-procedimiento-audiencia_0_4444055690.html
Panamá	La Prensa	Queja por atraso del juicio	2016	http://impresa.prensa.com/panorama/Queja-atraso-juicio_0_4444805524.html
Panamá	La Prensa	El miércoles anunciarán qué querellas serán admitidas en audiencia por envenenamiento masivo	2016	http://www.prensa.com/locales/Magistrado-miercoles-querellas-audiencia-envenenamiento_0_4447805312.html
Panamá	La Prensa	Declaran breve receso en juicio por dietilenglicol	2016	http://impresa.prensa.com/panorama/Declaran-breve-receso-juicio-dietilenglicol_0_4448555171.html
Panamá	La Prensa	Dan inicio al juicio por dietilenglicol	2016	http://impresa.prensa.com/panorama/Dan-inicio-juicio-dietilenglicol_0_4450055010.html
Panamá	La Prensa	Los 11 imputados por el envenenamiento masivo se declararon inocentes	2016	http://www.prensa.com/judiciales/imputados-envenenamiento-masivo-declararon-inocentes_0_4450054951.html
Panamá	La Prensa	Citan a peritos del Imelcf a audiencia	2016	http://impresa.prensa.com/panorama/Citan-peritos-Imelcf-audiencia_0_4450804930.html
Panamá	La Prensa	Dietilenglicol: dos vidas, una misma tragedia	2016	http://www.prensa.com/judiciales/Dietilenglicol-vidas-misma-tragedia_0_4451554888.html
Panamá	La Prensa	'Muy difícil' conocer número de afectados por dietilenglicol	2016	http://impresa.prensa.com/panorama/dificil-conocer-numero-afectados-dietilenglicol_0_4451554831.html
Panamá	La Prensa	Fiscal pide condena por muertes con tóxico	2016	http://impresa.prensa.com/panorama/Fiscal-pide-condena-muertes-toxico_0_4453804647.html
Panamá	La Prensa	Acusadores eluden alegatos	2016	http://impresa.prensa.com/panorama/Acusadores-eluden-alegatos_0_4454554556.html
Panamá	La Prensa	Culmina juicio sobre dietilenglicol; corte dictará sentencia en 30 días	2016	http://www.prensa.com/judiciales/Culmina-juicio-dietilenglicol-dictara-sentencia_0_4456054496.html

País	Periodico	Título	Año	Hiperenlace
Panamá	La Prensa	Imputados aseguran ser inocentes	2016	http://impresa.prensa.com/panorama/Imputados-aseguran-inocentes_0_4456054437.html
Panamá	La Prensa	Víctimas y fiscal piden condena	2016	http://impresa.prensa.com/panorama/Victimas-fiscal-piden-condena_0_4456804329.html
Panamá	La Prensa	Tribunal se acoge a 30 días para fallo por envenenamiento	2016	http://www.prensa.com/judiciales/Victimas-fiscal-piden-condena-dietilenglicol_0_4456054523.html
Panamá	La Prensa	Piden atender derechos de víctimas del dietilenglicol	2016	http://impresa.prensa.com/panorama/Piden-atender-derechos-victimas-dietilenglicol_0_4486051425.html
Reino Unido	The Daily	China executes food safety chief for bribery	2007	http://www.dailymail.co.uk/news/article-467427/China-executes-food-safety-chief-bribery.html
Reino Unido	The Guardian	Drug pirates leave death in their wake	2006	https://www.theguardian.com/business/2006/dec/04/china.internationalnews
Reino Unido	The Guardian	China executes former drug watchdog chief	2007	http://www.theguardian.com/world/2007/jul/10/china.jamessturcke
Reino Unido	The Guardian	Poison pills	2008	http://www.theguardian.com/commentisfree/2008/apr/07/poisonpills
Reino Unido	The Guardian	Contaminated medicine kills 84 children	2009	http://www.theguardian.com/world/2009/feb/07/nigeria
Reino Unido	The Guardian	Toxic chemical in paracetamol kills 25 Bangladeshi children	2009	http://www.theguardian.com/world/2009/jul/28/bangladesh-toxic-paracetamol-kills-children