

089/23/DNFD

06 de diciembre de 2023

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD Y POBLACIÓN EN GENERAL**

De: **MAGISTRA ELVIA C. LAU R.**

Directora Nacional de Farmacia y Drogas

COMUNICADO

ACTUALIZACIÓN SOBRE NOTIFICACIONES DE INFECCIONES POR COMPLEJO BURKHOLDERIA CEPACIA (BCC) ASOCIADAS A LA ATENCIÓN EN SALUD EN INSTITUCIONES PRESTADORAS DE SERVICIOS DE SALUD EN CHILE Y COLOMBIA.

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas del Ministerio de Salud considera pertinente informarles que la Organización Panamericana de la Salud (OPS)/Organización Mundial de la Salud (OMS), emitió una actualización sobre notificaciones de infecciones por **Complejo Burkholderia Cepacia (BCC)** asociadas a la atención de salud en Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud en Chile y Colombia.

El BCC es un grupo de bacterias gramnegativas que comprende más de 20 especies, son patógenos oportunistas que causan neumonía en personas con fibrosis quística o enfermedad granulomatosa crónica. Los pacientes infectados con bacterias BCC pueden desarrollar síndromes asociados con septicemia, que se asocia con una alta mortalidad. BCC se caracteriza por sus diferentes mecanismos de resistencia, que contienen falta de susceptibilidad a la mayoría de los antibióticos disponibles, lo que hace que las infecciones sean muy difíciles de erradicar.

La detección de casos de infecciones por un mismo agente en distintos establecimientos sugiere la presencia de un brote de infecciones multicéntrico de fuente común secundaria a contaminación de un fármaco u otro producto administrado a los pacientes.

<https://www.ispch.gob.cl/brote-multicentrico-complejo-burkholderia-cepacia/>

A continuación, se presenta un resumen de los hechos por país a la fecha:

CHILE

- El Ministerio de Salud y el Instituto de Salud Pública (ISP) de Chile han colaborado activamente con el estudio de este brote epidémico desde octubre de 2021, tanto en la etapa de confirmación de aislados clínicos y su tipificación molecular, así como las investigaciones de medicamentos, cosméticos y/o dispositivos médicos sospechosos como fuente de contaminación.
- Se ha confirmado presencia de BCC en **Dichlorexan Jabón Líquido 2%** envase de 1L (Lotes 1120557210 y 1020075220), envase de 350mL (Lote 1120545210), envase de 50mL, 340mL, 800mL y 1000mL (lotes anexos en la alerta) y **Povisept Solución tópica 10%** envase por 50mL y 250mL (Lotes 1110491211 y 1110491210 respectivamente) de Difem Laboratorios S.A. con la consecuente medida de suspensión de fabricación, envasado y distribución de todos los productos fabricados o envasados en dicha planta (Acta 678/22 del 3/10/22). Mediante el Acta 761/22 del 18/11/22 se levanta la medida sanitaria instruida a Difem Laboratorios S.A., de distribución de sus productos, fabricados a partir de 03/10/22.

- El 12 de enero de 2023, se confirma la identificación de BCC en el producto farmacéutico **Cloruro de Sodio 0.9%** ampolla de 20 mL, de titularidad de Laboratorio Sanderson S.A., lote 75SI1496. Luego ampliada a cinco lotes más y el 3/5/23 a todos los lotes fabricados antes del 13 de enero de 2023 (680 lotes). Durante el transcurso del 2023, se emitieron ampliaciones de la alerta a otros volúmenes (1000mL; matraz de 500mL BFS, 250mL y 10mL) y lotes hasta que el 18/10/23 la medida fue ampliada a todos los lotes fabricados antes del 29/09/23 (426 lotes) del producto en matraz de 500mL BFS.
- A partir de estos hallazgos se detectó contaminación microbiana en lotes específicos de **Agua para Inyectables** ampolla 20mL; **Glucosa Isotónica Solución Inyectable 5%**, matraz de 250mL, **Glucosa Hipertónica Solución Inyectable 30%** por 20mL y **Cloruro de Potasio Solución Inyectable 40mEq/100mL** de Laboratorios Sanderson S.A.
- Adicionalmente, para el caso de **Agua Bidestilada Solución Inyectable** de 500mL se detectó presencia de *Burkholderia contaminans* en algunos lotes y contaminación microbiana en otros lotes hasta el retiro de todos los lotes fabricados antes del 13/01/23 (142 lotes) de Laboratorio Sanderson S.A.
- El 28/9/23 se instruye suspensión inmediata de uso y mantenimiento en cuarentena de todas las unidades en existencia e instrucción de retiro preventivo del mercado de todos los lotes vigentes de productos fabricados en Laboratorios Sanderson S.A. antes del 13 de enero de 2023.
<https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2023/09/BRNB42200BE05E7-001067.pdf>
La medida fue revocada por la consecuencia de desabastecimiento tanto en el sector público como privado produciendo la suspensión de cirugías. La rectificación <https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2023/09/1373-2023.pdf> incluye el mantenimiento de la cuarentena solo respecto de Cloruro de Sodio 0.9% Registros F-10865 en presentación de envases semirrígidos (matraz) de polietileno (BFS) de 500mL (excluye presentación en bolsas poliolefina o freeflex) de todas las series vigentes que se encuentran actualmente en el mercado (ver lotes en alerta 54/23) <https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2023/10/nota-informativa-sand.pdf>
- El 20 de octubre de 2023, se publica informe de inspección del ISP a Laboratorio Sanderson S.A. <https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2023/10/1471-2023.pdf> manteniendo suspensión de distribución para:
 - ✓ Cloruro de sodio solución inyectable 0,9%, en presentación de 20mL, fabricado con posterioridad al 31 de marzo de 2023.
 - ✓ Agua bidestilada solución inyectable, en presentación de 500mL, fabricado con posterioridad al 31 de marzo de 2023.
 - ✓ Agua para inyectable, en presentación de 20 mL, fabricado con posterioridad al 31 de marzo de 2023.
 - ✓ Cloruro de sodio solución inyectable 0,9%, en presentación de 500mL, fabricado con posterioridad al 29 de septiembre de 2023, de aquellos envasados mediante tecnología BFS (envase semirrígido “matraz” de polietileno). Los productos fabricados previamente al 29/09/2023 quedan incluidos en el retiro del mercado. Esta medida no aplica al producto en envase bolsa de poliolefina (freeflex) ni a otra presentación del producto.
 - ✓ Fue levantada la medida de suspensión de distribución para todos los demás productos.

- **Según el portavoz de la Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED), en su exposición del 24 de octubre de 2023, en la Comisión de Salud del Senado de la Nación:** *“En la semana epidemiológica 40 el brote se mantiene activo con 786 casos de pacientes sospechosos notificados, de los cuales 563 arrojaron positivo a alguno de los clones de BCC lo que ha ocasionado 45 fallecidos. El brote de B. Contaminans clon 6 se vincula directamente con producción de laboratorio Sanderson. En 16 productos distintos ha habido hallazgos de contaminación en la planta, 2 con B. Contaminans y el resto con diferentes patógenos”.* Mas información disponible en: <https://www.youtube.be/g6LkoJUE5Ac>

Riesgos Asociados y Precauciones de Uso

<https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2023/10/1471-2023.pdf>

Las especies del BCC presentan características particularmente desafiantes ya que son en mayor o menor medida, resistentes a la mayoría de los medicamentos. Son naturalmente resistentes a β -lactámicos, incluidas las aminopenicilinas, la tiracilina, la ticarcilina asociada al ácido clavulánico, las cefalosporinas de primera y de segunda generación, los aminoglicósidos, las polimixinas y el imipenem, aunque en este caso la resistencia suele ser de bajo nivel. Además, son muy frecuentes las resistencias adquiridas a ceftazidima, meropenem, β -lactámicos asociados con sulbactam, ciprofloxacina y cotrimoxazol. Sin embargo, a partir de las especies aisladas de las muestras obtenidas en el contexto del reciente brote, la sección de Bacterología del Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de referencia del ISP, ha realizado un estudio de sensibilidad, resultando ser cepas con susceptibilidad intermedia a cloranfenicol y sensible a **ceftazidima, meropenem, minociclina y cotrimoxazol**, por lo tanto, en este caso, no conforman especies que se caractericen por una amplia resistencia.

Recomendaciones vigentes

Algunas recomendaciones provistas por ISP para los diferentes actores involucrados en el manejo de este tipo de productos

- **Para los profesionales de la salud:** En caso de disponer de los productos que a la fecha mantienen la suspensión de distribución (según informe de inspección al 20/10/23) estos no deben ser utilizados y deben ser reemplazados.
- **Para los pacientes y sus cuidadores:** Si cuentan con alguno de los productos motivo del mantenimiento de la suspensión de Laboratorio Sanderson S.A.; absténgase de utilizarlo, en caso contrario, continúe su tratamiento como le fue indicado.
- **Servicios de salud, establecimientos de salud, distribuidores y farmacias:** cada establecimiento deberá revisar la existencia de productos que a la fecha mantienen la suspensión de distribución. En caso de existir, deben segregarse para su retiro y devolución al laboratorio por los cauces habituales. No está permitida la distribución ni la dispensación de los productos que a la fecha mantienen la suspensión de distribución.

COLOMBIA

- El 27 de octubre de 2023, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) advierte sobre el brote de infecciones asociadas a la atención de salud (IASS) debido a BCC en instituciones Prestadoras de Servicios de Salud. Actualmente, se desarrolla el proceso de investigación en las entidades que reportaron los brotes y se han establecidos las posibles hipótesis, una de ellas asociada a un medicamento. Por lo tanto, el INVIMA considera necesario advertir sobre el medicamento con número registro

Página 4

089/23/DNFD

06 de diciembre de 2023

sanitario INVIMA 2019M-0010014-R1, correspondiente al principio activo **Hidromorfona Clorhidrato 2mg/mL** en solución inyectable, lotes HMF -074, HMF -075, HMF -80, HMF -81, HMF -82 y fabricante Laboratorios Ryan de Colombia S.A.S.

Ante este riesgo, el INVIMA coordinó el proceso de toma de muestra de los lotes en mención y a la fecha se esperan los resultados sobre las especificaciones de calidad. Sin embargo, dada la importancia de la situación y mientras el INVIMA cuenta con los resultados sobre las pruebas analíticas, **se recomienda a las instituciones y profesionales de la salud no administrar unidades de los lotes del medicamento mencionado.**

<https://www.invima.gov.co/sala-de-prensa/notas-de-interes/invima-advierte-sobre-la-vigilancia-eidemiologica-por-el-brote-de-iaas-debido-burkholderia-spp-en-instituciones-prestadoras-de-servicios-de-salud-en-colombia>

Antecedentes de contaminación por BCC en los últimos años

En los últimos años se ha hecho seguimiento de brotes similares con impacto desconocido en Australia, Europa y al menos 4 países de la región involucrando diferentes categorías de productos médicos. A continuación, un detalle de alguno de estos incidentes:

Brasil

2022- La Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) suspendió la distribución, venta y utilización de los lotes del cosmético de baño esencial sin perfume **Comfort Personal Cleasing** por una posible contaminación de BCC.

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2016/suspensos-lencos-umedecidos-contaminados-por-bacteria>

Canadá

2021- Retiro del mercado de todos los productos para la salud fabricados por **Eco-Med Pharmaceuticals Inc.** Esto incluye geles de ultrasonido, lociones de transmisión y masaje, así como desinfectantes para manos antisépticos de primeros auxilios por contaminación bacteriana por BCC. Más información disponible en: <https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/potential-contamination-health-products-manufactured-eco-med-pharmaceuticaks-inc.may>

Estados Unidos

2023- La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) advierte a los fabricantes de medicamentos que el BCC plantea un riesgo de contaminación en productos farmacéuticos no estériles a base de agua. Las prácticas de fabricación deficientes, particularmente en diseño, control y mantenimiento de los sistemas de agua, han llevado a la contaminación por BCC y otros patógenos oportunistas transmitidos por el agua. Más información disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises.drug-manufacturers-burkholderia-cepacia-complex-poses-contamination-risk.non.sterile>

2021- En 2021, un total de 119 infecciones se asociaron con múltiples lotes de gel de ultrasonido no esterilizado contaminado con organismos del BBC en 10 estados del país.

Se instruyó retiro nacional de todos los productos de gel del ultrasonido producido por **Eco-Med Pharmaceutical (ECO-MED)** por las pruebas inadecuadas del producto terminado, las pruebas inadecuadas de las materias primas y la falta de controles ambientales por parte de la compañía, aunque la causa raíz y el alcance de la contaminación bacteriana no fue identificada. Más información disponible en: <https://cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7148a3.htm>

2020- Tras dos quejas de clientes sobre contaminación visible de un lote de **Regenerade HA Hydrogel**, se descubrió que el producto estaba contaminado con una bacteria BCC por lo que se instruye el retiro de mercado. Más información disponible en: <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/mpm-medical-llc-issues-voluntary-nationwide-recall.regenecare-ha-hydrogel-due-burkholderia-cepecia>

2017- La FDA y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC, por sus siglas en inglés) encuentran un vínculo directo entre el agua contaminada en Pharmatech y el brote multiestatal por BCC.

Una investigación de la FDA asociada con un brote en varios estados ha identificado la bacteria del BCC en más de 10 lotes de **Docusato de Sodio Líquido Oral** fabricado por Pharmatech, Davie, Florida. La investigación también detectó BCC en el sistema de agua utilizado para fabricar el producto. Estos productos fueron fabricados por PharmaTech y distribuidos y etiquetados por seis empresas: Rugby, Major, Bayshore, Metron, Centurion y Virtus.

Los medicamentos y suplementos alimenticios elaborados por PharmaTech incluyen fármacos líquidos a base de docusato de sodio (ablandadores de heces), así como varios suplementos que incluyen gotas de vitamina D y multivitamínicos líquidos comercializados para niños y bebés. Más información disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drugs-safety-and-availability/fda-updates-multistate-outbreak-burkholderia-cepecia-infections>

Paraguay

Entre noviembre de 2012 y febrero 2013 se notificaron a la Dirección General de Vigilancia de la Salud (DGVS) del Ministerio de Salud Pública la ocurrencia de seis casos de BCC en una unidad de hemodiálisis en Paraguay asociada al agua destilada. Una vez que se realizó la correspondiente desinfección no se observó la ocurrencia de nuevos casos. Más información disponible en: <https://dgvs.mspbs.gov.py/wp-content/uploads/2023/04/02-Brote-de-Burkholderia-cepecia-asociado.pdf>

SITUACIÓN EN PANAMÁ

De acuerdo con la base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Similares de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas (DNFD) del Ministerio de Salud, en Panamá **NO se encuentran registrados los productos relacionados a este comunicado:**

Productos Comerciales	Fabricante/ Titular
Dichlorexan Jabón Líquido 2%	Difem Laboratorios S.A.
Povisept Solución Tópica 10%	Difem Laboratorios S.A.
Cloruro de Sodio 0.9%	Laboratorio Sanderson, S.A.
Agua para Inyectables	Laboratorio Sanderson, S.A.
Glucosa Isotónica Solución Inyectable 5%	Laboratorio Sanderson, S.A.
Glucosa Hipertónica Solución Inyectable 30%	Laboratorio Sanderson, S.A.
Cloruro de Potasio Solución Inyectable 40mEq/100mL	Laboratorio Sanderson, S.A.
Hidromorfona Clorhidrato 2mg/mL en Solución Inyectable	Laboratorios Ryan de Colombia S.A.S.

Aunque estos productos no se encuentren registrados en Panamá, la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas con la finalidad de salvaguardar la salud de la población realiza este comunicado como medida precautoria.

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas ha emitido los siguientes comunicados relacionados a brotes de infección, los mismos se encuentran publicadas en la página web del Ministerio de Salud, procedemos a detallar los mismos:

- **Comunicado 054/23/DNFD** del 02 de octubre 2023, titulada: “Actualización de medidas referentes al Cloruro de Sodio al 0.9% fabricado por Laboratorio Sanderson S.A., No registrado en Panamá”.
https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/publicacion-general/comunicado_054-23.pdf
- **Comunicado 069/23/DNFD** del 31 de octubre 2023, titulada: “Invima advierte sobre la vigilancia epidemiológica por el brote de infecciones asociadas a la atención en salud debido a la bacteria *Burkholderia spp* en Instituciones prestadoras de los servicios de salud en Colombia. Producto no registrado en Panamá”.
https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/publicacion-general/comunicado_069_brote_de_infeccion_por_burkholderia_invima.pdf

Fuente de Información:

1. Organización Panamericana de la Salud (OPS)/ Organización Mundial de la Salud “Alerta-Notificación sobre brotes por Complejo *Burkholderia Cepacia* (BCC). [Consultada 05/12/2023].
2. Instituto de Salud Pública (ISP), Chile. En línea [Consultada 05/12/2023].
<https://www.ispch.gob.cl/brote-multicentrico-complejo-burkholderia-cepacia/>
<https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2023/09/BRNB42200BE05E7-001067.pdf>
<https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2023/09/1373-2023.pdf>
<https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2023/10/nota-informativa-sand.pdf>
<https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2023/10/1471-2023.pdf>
<https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2023/10/1471-2023.pdf>
3. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Colombia. En línea [Consultada 05/12/2023].
<https://www.invima.gov.co/sala-de-prensa/notas-de-interes/invima-advierete-sobre-la-vigilancia-eidemiologica-por-el-brote-de-iaas-debido-burkholderia-spp-en-instituciones-prestadoras-de-servicios-de-salud-en-colombia>
4. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), Brasil. En línea [Consultada 05/12/2023].
<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2016/suspensos-lencos-umedecidos-contaminados-por-bacteria>
5. Autoridad Reguladora de Medicamentos (Health Canada), Canadá. En línea [Consultada 05/12/2023].
<https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/potential-contamination-health-products-manufactured-eco-med-pharmaceuticaks-inc.may>
6. Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), Estados Unidos. En línea [Consultada 05/12/2023].
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-advises-drug-manufacturers-burkholderia-cepacia-complex-poses-contamination-risk-non-sterile>
<https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/mpm-medical-llc-issues-voluntary-nationwide-recall-regenecare-ha-hydrogel-due-burkholderia-cepecia>
<https://www.fda.gov/drugs/drugs-safety-and-availability/fda-updates-multistate-outbreak-burkholderia-cepacia-infections>
7. Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), Estados Unidos. En línea [Consultada 05/12/2023].
<https://cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7148a3.htm>
8. Dirección General de Vigilancia de la Salud (DGVS del Ministerio de Salud Pública, Paraguay. En línea [Consultada 05/12/2023].
<https://dgvs.mspbs.gov.py/wp-content/uploads/2023/04/02-Brote-de-Burkholderia-cepacia-asociado.pdf>
9. Base de Datos para la consulta de Registro Sanitarios de Medicamentos y Productos Similares. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada 05/12/2023].