

Sergio Alberto Viruete Cisneros • Rocío Preciado González • Miriam Partida Pérez
María de la Luz Aviña Jiménez • Adolfo Espinosa de los Monteros Rodríguez • José López Guiarte

Coordinadores

Bioética Bioderecho y Farmacología

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA



Bioética
Bioderecho y
Farmacología

Universidad de Guadalajara

Miguel Ángel Navarro Navarro *Rector General*

Carmen Enedina Rodríguez Armenta *Vicerrector Ejecutivo*

José Alfredo Peña Ramos *Secretario General*

Centro Universitario de la Costa

Marco Antonio Cortés Guardado *Rector*

Remberto Castro Castañeda *Secretario Académico*

Judith Araceli Saldate Márquez *Secretario Administrativo*

Bioética Bioderecho y Farmacología

Coordinadores

Sergio Alberto Viruete Cisneros • Rocío Preciado González
Miriam Partida Pérez • María de la Luz Aviña Jiménez
Adolfo Espinosa de los Monteros Rodríguez • José López Guiarte

Primera edición, 2018

D.R. © 2018, Universidad de Guadalajara

Centro Universitario de la Costa

Av. Universidad 203

Delegación Ixtapa 48280

Puerto Vallarta, Jalisco, México

ISBN 978-607-547-126-6

Impreso y hecho en México

Printed and made in Mexico

Contenido

Presentación	9
Sergio Alberto Viruete Cisneros	
Ética en los profesionales de la salud	11
Rocío Preciado González, Sergio Alberto Viruete Cisneros	
Miriam Partida Pérez	
Del manual a la deliberación en la ética clínica	21
Alberto Cuauthémoc Mayorga Madrigal	
Bioética y prescripción farmacológica	31
Sergio Alberto Viruete Cisneros, Ma. del Refugio Martínez Toscano	
Rocío Preciado González, Maximilian Andrew Greig	
Adolfo Espinosa de los Monteros Rodríguez	
Bioequivalentes y biointercambiables	47
Sergio Alberto Viruete Cisneros, Karla Verónica Barrios Pérez	
Interacciones entre jugos de frutas y medicamentos	69
Sergio Alberto Viruete Cisneros, Alejandra Paola Alfaro Ruiz	
Paola Stephanie García Vargas	
Farmacogenómica	83
Miriam Partida Pérez, Karla Verónica Barrios Pérez	
La cronofarmacología y su importancia terapéutica	97
Sergio Alberto Viruete Cisneros, Hurí Sohad Álvarez Herrera	
Iván Alejandro Valencia Pérez, Alan Miguel Fajardo Mejía	
Resistencia a fármacos	117
Sergio Alberto Viruete Cisneros, Karla Verónica Barrios Pérez	
Malnutrición y farmacocinética	135
Miriam Franco Cholico, Yeyethzin Aramara De la Luz Esparza	
Hurí Sohad Álvarez Herrera, Alan Miguel Fajardo Mejía	

Errores de medicación	147
Sergio Alberto Viruete Cisneros, Fela Paulina Contreras Berecochea Yaritza Guadalupe Melchor Amaral	
La relación clínica: desde el paternalismo al principio de autonomía	167
Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz	
Responsabilidad penal del personal de farmacia en el ámbito hospitalario	185
Teresa García Calvo	
Aspectos éticos y legales de la prescripción farmacológica	199
Rafael Pacheco Guevara, María Paz Ramos Hernández	
Reflexiones ético-legales del uso off-label y unlicensed de fármacos en neonatos	217
María Dolores Rodríguez-Rabadán, María José Torralba-Madrid	
El acceso a los medicamentos en las enfermedades raras. Reflexión ética y jurídica en la toma de decisiones	237
Pablo Vígueras Paredes	
La nueva regulación europea y española de ensayos clínicos con medicamentos. Su aplicación en colectivos vulnerables	255
María Belén Andreu Martínez	
Obligaciones del personal sanitario sobre alerta en farmacovigilancia humana	279
Blanca Soro Mateo, María Dolores Rodríguez-Rabadán	
El desvanecimiento de la distinción entre alimento y medicamento en Costa Rica	309
Hugo A. Muñoz Ureña, Freddy Arias Mora, Irina Méndez Mariniuk	
Biotechnología: una reflexión desde el bioderecho	343
José Ramón Salcedo Hernández	
Trasplantes sintéticos: de la euforia a la desilusión	365
Ixchel Itza Patiño González	

Presentación

La presente obra es un esfuerzo de cada uno de los autores para que el lector reflexione sobre temas trascendentales para asegurar una vida digna, respetando la autonomía, la justicia procurando el máximo beneficio para la humanidad.

El estilo ecléctico de la obra manifiesta la necesidad de un pensamiento multidisciplinario para resolver los dilemas bioéticos surgidos desde la formación de los profesionales de la salud y la prescripción de la terapia farmacológica sin dejar de observar que el beneficio debe ser orientado hacia la humanidad, así como la cristalización de estos esfuerzos en leyes incluyentes que al escuchar todas las voces tengan como rector la dignidad humana.

La reflexión conjunta, por un lado, de los avances de la ciencia y las nuevas tecnologías aplicados a las ciencias de la vida, y por el otro lado, los aspectos jurídicos con la vista puesta en la bioética se entrelazan creando una nueva ciencia jurídica como es el bioderecho.

La obra pues, trata de temas importantes e inagotables sin olvidar el aspecto formativo invita al lector al diálogo interno para desarrollar aún más el carácter crítico y deliberativo que acompaña al profesional comprometido con su labor.

Sergio Alberto Viruete Cisneros

Ética en los profesionales de la salud¹

Rocío Preciado González
Sergio Alberto Viruete Cisneros
Miriam Partida Pérez

No es casualidad que las profesiones de medicina y derecho sean las más antiguas de la humanidad, sin duda una al lado de la otra han apuntalado el avance de las ciencias, emanadas desde el sentido más profundo de las humanidades reflejan la empatía que como seres vivos somos capaces de generar ante el sufrimiento humano, no sólo el sufrimiento entendido como enfermedad, sino también como injusticia.

La consideración anterior motiva a los autores a escribir acerca de esta fusión latente entre el derecho y la medicina surgida desde la profunda reflexión de la filosofía que emana desde el origen mismo de ambas profesiones. Es decir, la ética profesional, el porqué de la medicina y el derecho en su esencia básica.

El profesional médico a través de su formación técnico-científica no puede sustraerse de conocer, estudiar y profundizar las diversas normas jurídicas que componen el marco legal que rige su quehacer y que con ese objetivo se ha propuesto, estudiado y promulgado desde el derecho; el ejercicio de prescripción farmacológica encierra un intrincado ejercicio científico-legal que no puede ser separado en ningún momento y bajo ningún pretexto de la dimensión humana del paciente, que dicho sea de paso es el ser más vulnerable en su condición de enfermo, y al que el médico le debe toda su atención, esfuerzo y consideración

1 Este trabajo se enmarca dentro del proyecto de investigación del Cuerpo Académico CA-UDG-808, Análisis del deterioro de la ética profesional en los estudiantes del último grado del CUCosta de la UdeG. Una aproximación al grado de conocimiento que sobre los códigos de ética profesional tienen los alumnos sobre sus carreras. Proyecto financiado por PRODEP (DSA/103.5/16/9752).

bioética. Esto pone de manifiesto la necesidad de formación y actualización del médico independientemente de su especialidad, no sólo en cursos médicos especializados, sino también en la normativa aplicable para el ejercicio de la medicina.

Por otro lado y no menos importante, los legisladores desde el punto de vista del derecho y en defensa de los derechos humanos están obligados a proponer, revisar, actualizar y promulgar leyes que sirvan de marco legal para el actuar de los profesionales de la salud y de las ciencias de la vida, sin embargo y para la desventaja de unos y otros existen temas específicos que no han sido aún revisados a profundidad o aún no han sido puestos ni siquiera sobre la mesa de discusión y en que se amalgaman las ciencias de la vida y los derechos humanos.

Es decir, parece ser una zona gris entre el beneficio indiscutible de la ciencia y el derecho del ser humano a conocer puntualmente lo que pasará en su organismo o con su identidad durante el estudio (llámese diagnóstico o investigación científica), o durante el tratamiento médico buscando su beneficio; es aquí donde la bioética ayuda a resolver los dilemas generados en esta zona gris.

Ante tal panorama, se hace evidente la necesidad de formar a todos los profesionistas del área de la salud, no sólo a los médicos y abogados, tanto en aspectos éticos profesionales como en bioética. Esta necesidad no ha pasado desapercibida en el mundo, ya que se han establecido programas para la enseñanza de la bioética en los cursos de pregrado en prácticamente todo el mundo (Pozo & Fins, 2005). Sin embargo, no ha sido posible medir los resultados de manera estandarizada ya en cada región del planeta y todavía más en cada país, así como en cada universidad se han adecuado los programas de formación en bioética en pregrado a necesidades particulares, sin garantizar el resultado final (Fernández-Ortega, Ortiz-Montalvo, Ponce-Rosas, Fajardo-Ortiz, & Mazón-Ramírez, 2016) (Eckles, Meslin, Gaffney, & Helft, 2005) (Magaña, Gómez-Casnovas, & López-Saca, 2016).

Durante la formación profesional en la Licenciatura de Medicina se ha incorporado de manera reciente en México la asignatura de Bioética a la currícula en los primeros semestres, hasta la fecha no se ha medido el efecto de dicho cambio en el actuar del médico, por la tanto el referente local es insuficiente.

Durante la formación profesional se han detectado niveles de estrés elevados en casi todas las licenciaturas, de manera específica en la formación de médicos se han realizado estudios que ponen de manifiesto este impacto en la salud mental, cabe mencionar que dicho impacto se relaciona directamente con el nivel de

empatía generado en el estudiante independientemente del nivel de formación en que se encuentre y que va sumando en el carácter profesional y humano del médico. Dicho de otro modo, a mayor empatía incrementa la posibilidad de una mayor ética profesional (Gutiérrez, y otros, 2016) (Carmona, Monterrosas Rojas, Navarrete, Acosta Martínez, & Torruco García, 2016) (Collazo, Ortiz Rodríguez, & Hernández Rodríguez, 2008) (Pimienta, Chacón de la Cruz, & Díaz-Véliz, 2016) (Rodasi, y otros, 2010) (Ramírez & González-Pedraza Avilés, 2014) (Esquerda, Yuguero, Viñas, & Pifarré, 2016).

Los profesionales de la salud, a diferencia de muchas otras profesiones, gestan su gusto por su carrera años previos al momento de elegirla, algunos de ellos, desde que son pequeños inician ese proceso de gusto por su carrera con pequeñas acciones que luego se vuelven más tangibles, les gusta ayudar a otros, tienen curiosidad científica o gustan de ver programas relacionados con la salud. Este gusto temprano puede ser el inicio de una virtud que después es indispensable para el buen desarrollo de las carreras relacionadas con la salud: la empatía.

Según la Real Academia de la Lengua Española, empatía viene del griego *empathēia* y significa: Sentimiento de identificación con algo o alguien. Capacidad de identificarse con alguien y compartir sus sentimientos (Real Academia Española, 2014). Este poderoso significado, toma forma cuando reconocemos a esta virtud como la base de la ética de cualquier profesional.

Los profesionales de la salud (médicos, enfermeras, odontólogos, terapeutas físicos, psicólogos, trabajadores sociales, etc.), a diferencia de otras áreas, están vinculados estrechamente con el trato directo de personas generalmente en estado vulnerable o en búsqueda de mejorar su salud. La ética profesional de estos profesionistas, debe tener como sus bases los 4 principios básicos de la bioética: Autonomía, Beneficencia, No maleficencia y Justicia, los cuales se pueden integrar fácilmente si el profesional de la salud es empático con ellos. En todas las profesiones de la salud, debe haber una conciliación entre su conocimiento científico y los valores humanísticos para poder hacer reflexiones en los dilemas que enfrentan a diario, además, está comprobado que los profesionales con más empatía, tienen mayor satisfacción profesional, menor estrés y por consiguiente un riesgo menor de desarrollar el síndrome de *burnout* (Pérez, 2017).

Nuestros jóvenes médicos, deberán enfrentarse a un panorama más complejo que antaño, las condiciones políticas, sociales, económicas, laborales y culturales

de nuestro siglo genera en casi todos los profesionistas, situaciones de estrés que generan una barrera que dificulta una actitud empática en muchas de las situaciones, la carga laboral del médico de instituciones, la actitud poco tolerante de muchos pacientes, la accesibilidad a probables “diagnósticos” emitidos por una computadora y no por un profesional, impiden una actitud empática que facilite un clima adecuado para deliberar acerca de los complejos dilemas bioéticos a que se enfrenta un profesionista (Phider-Puente, Sánchez-Cardel, Romero-Castellanos, Vizcarra-García, & Sánchez-Valdivieso, 2014) (Castrillón, 2011) (Pérez, 2013) (Caicedo & Jiménez Ruiz, 2012). La relación médico paciente demanda que el médico tenga buenas herramientas de juicio relacionadas con la bioética, cada caso hará que el joven profesionista adquiera más experiencia en la solución de dilemas éticos, e incluso se sensibilice con sus pacientes.

Sin embargo, la educación humanista que éste haya tenido en sus cursos, es la que podrá generar una diferencia importante en el trato a sus pacientes (Pérez-García, 2017) (Viniegra-Velázquez, 2008) (González, 2017) (Esquerda, Yuguero, Viñas, & Pifarré, 2016) (Moral & Álvarez Montero, 2017) (Campos, 2016) (Leguizamón, 2017) (Ramírez, & Cámara Vallejos, 2016) (Moreto, González Blasco, & Piñero, 2017) (Moreto, González-Blasco, & Craice-de Benedetto, 2014).

Desde el año 2007 se oferta la Licenciatura en Médico Cirujano y Partero en el Centro Universitario de la Costa, el programa con el que inicia, contempla en sus materias la asignatura de Bioética y Normatividad, posteriormente, en agosto del 2014 la matrícula se actualiza, conservando en su plan de estudios la materia de Bioética.

Un estudio realizado por el cuerpo académico estudios en Bioética en 2017, hizo una primera aproximación de la influencia de esta materia en los estudiantes del último semestre de la Licenciatura en Médico Cirujano y Partero en el CU-Costa, se encuestó a los alumnos del último semestre y se observó que el 38% de los encuestados reconocen no saber que es un código deontológico y sólo un 33% lo asume como las normas que rigen el ejercicio profesional. Es alarmante que el 71.4% no precisa que es un código deontológico al final de su carrera y especialmente preocupante ya que esta profesión está intrínsecamente relacionada con un comportamiento ético correcto.

En esta misma encuesta, el 66.7% de los alumnos no conocen la existencia de un código de ética que rija la profesión que están concluyendo, y si sumamos el

9.5% de los que sí lo conocen, pero no están de acuerdo con él en todo, llegamos al 76.2% de internos de medicina que no reconocen una guía ética en su actuar como médicos, apenas el 19% conocen su código de ética.

El 87.7% de los encuestados aun cuando no conocen el código de ética, están de acuerdo en que deben ser regidos por uno, además el 14.3% se muestran indiferentes a dicha cuestión.

Una situación que se encuentra dividida es que de los que conocen su código de ética, 50% presentan algún desacuerdo con éste código, mientras que la otra mitad están completamente de acuerdo con que dicho código oriente su práctica.

Al interrogar a los encuestados sobre el conocimiento de qué organización es la que elabora el código de ética de medicina el 47.6% conoce que hay organizaciones médicas, pero ignora si son las encargadas de elaborar el código de ética sólo el 28.5% asume que instituciones ya sean nacionales o internacionales, así como colegios o asociaciones de profesionistas son los que se encargan de la elaboración del código de ética y un preocupante 66.7% acumulado ignora quien elabora su código de ética.

El 57.1% de los encuestados manifiesta que de algún modo la práctica actual de las profesiones en general no se lleva a cabo en un marco ético adecuado y pertinente lo cual es esperanzador ya que al menos están dándose cuenta de la falta de compromiso ético en los profesionistas. El 33.3% manifestó que en la mayoría de las profesiones hay un ejercicio ético y pertinente, mientras que sólo el 4.8% consideró que la práctica profesional es éticamente adecuada.

El hecho de que más de la mitad (66.7%) considere como no suficiente la información que recibieron en ética profesional durante su carrera, evidencia el foco rojo en la formación de éstos profesionistas con un 9.5% que asume que no les enseñaron acerca de ética, un 42.9% que percibe que la información que recibieron fue escasa y un 14.3% considera que, aunque recibió la información no quedo del todo clara, el 28.6% refiere que, sí le enseñaron ética profesional, pero que aprendió más fuera de la Universidad.

Al preguntar si consideran que el profesor de ética domina el tema, el 4.8% percibió que no lleva materias durante su formación sobre el tema, el 33.3% asume que aprendió más sobre el tema con otros profesores, el 23.8% menciona que su profesor sí dominaba el tema, pero no lo sabía transmitir, y el 33.3% afirma que su profesor sí dominaba el tema y sí lo transmitía.

Por otro lado, el 71.4% consideran que los profesores de otras materias les transmitieron principios éticos relacionados con su profesión, y un 9.5% percibió que además lo hicieron con el ejemplo durante el ejercicio profesional, el 9.5% menciona que sólo si durante la clase surgía una pregunta con respecto a la ética se comentaba acerca del tema, el 4.8% refiere que no hubo otro profesor que les hablara del tema.

Conclusiones finales

Es claro de acuerdo con los resultados descritos previamente en este capítulo que la enseñanza de la ética profesional y de los aspectos bioéticos inherentes a la profesión médica, que el resultado no es halagador, sin embargo y tomando en cuenta los resultados reportados previamente en Estados Unidos de América (Eckles, Meslin, Gaffney, & Helft, 2005) y en Centro América (Magaña, Gómez-Casnovas, & López-Saca, 2016); es necesario aprender rápido de los errores cometidos hasta el momento en el afán de enseñar un sentido más humano de la profesión, pero al mismo tiempo que esté acorde a los avances científicos y en materia de derechos humanos.

No está de más, mencionar que tanto en materia científica como en materia de derechos humanos el avance es abrumador. Lo anterior nos pone frente a un reto mayúsculo que debe ser acometido desde etapas tempranas de la educación, es decir, con el deterioro del tejido social, la incorporación de tecnologías de la información cada vez más poderosas y el sentido de la inmediatez en la obtención de cualquier resultado, la formación en ética profesional y en bioética debe iniciar en etapas tan tempranas como en las que el individuo pueda reflexionar acerca de su salud y de su vida en general, lo cual dependerá de la sociedad en la que se desarrolla el individuo, tomando en cuenta que la educación primaria y secundaria podrían favorecer la formación ética profesional con materias no tan avasalladoras en cuanto a dilemas éticos, pero si reflexivas en cuanto a deberes como es la educación cívica, cultura de la legalidad, ciencias sociales orientadas en servicio público, etc., que servirían como puntales que permitirían elevar el reto en cuanto a argumentación para las asignaturas con mayor contenido reflexivo y decisivo como ética profesional y bioética, que de manera insuficiente en cuanto a con-

tenido, tiempo y resultados se han incluido de manera incipiente en la formación profesional.

Destacando, además, que el tiempo dedicado en la formación ética y bioética de los profesionales de la salud es muy limitado hasta el momento, y que de acuerdo con el avance en derechos humanos y bioética se refiere, sumando además los avances científicos, el ejercicio reflexivo y deliberativo interdisciplinario que demande el comportamiento ético y bioético deberá estar presente en toda la vida profesional.

Referencias

- Caicedo, M. I., & Jiménez Ruiz, M. (2012). Dimensiones psicopatológicas en estudiantes universitarios. *CES Psicología*, 5(1), 65-76.
- Campos, A. (2016). Las cuatro ruedas del carro de la excelencia. Desafíos y limitaciones en la educación médica. *Elsevier*, 17(3), 88-93. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.edumed.2016.06.001>
- Carmona, C. R., Monterrosas Rojas, A. M., Navarrete, A., Acosta Martínez, E., & Torruco García, U. (2016). Ansiedad de los estudiantes de una Facultad de Medicina mexicana, antes de iniciar el intenido. *Inv Ed Med*, 1-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.riem.2016.05.004>
- Castrillón, J. J. (2011). El perfil psicosocial en estudiantes de Medicina. *Archivos de Medicina*, 11(2), 89-90.
- Collazo, C. A., Ortiz Rodríguez, F., & Hernández Rodríguez, Y. (2008, 25 de julio). El estrés académico en estudiantes latinoamericanos de la Carrera de Medicina. *Revista Iberoamericana de Educación*, 7(46), 1-8.
- CTA-CUC (2016, 5 de enero). *Centro Universitario de la Costa*. Recuperado el 01 de julio de 2016, de Centro Universitario de la Costa - Historia. <http://www.cuc.udg.mx/?q=historia>
- Eckles, R. E., Meslin, E. M., Gaffney, M., & Helft, P. R. (2005, diciembre). Medical Ethics Education: Where Are We? Where Should We Be Going? A Review. *Acad Med*, 80(12), 1143-1152.
- Esquerda, M., Yuguero, O., Viñas, J., & Pifarré, J. (2016). La empatía médica, ¿nace o se hace? Evolución de la empatía en estudiantes de medicina. *Aten Primaria*, 48(1), 8-14. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2014.12.012>

- Fernández-Ortega, M. Á., Ortiz-Montalvo, A., Ponce-Rosas, E. R., Fajardo-Ortiz, G., & Mazón-Ramírez, J. J. (2016). Caracterización de alumnos de la Carrera de Medicina. *Inv Ed Med*, 5(19), 148-154.
- González, M. Á. (2017). El humanismo y la enseñanza de las humanidades médicas. *Educ Med*, 1-7. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.edumed.2017.03.001>
- Gutiérrez, C. A., Cardiel Marmolejo, L. E., Camacho Aguilera, J., Mucientes Avellaneda, V. M., Terronez Girón, A., Cabrera Mora, N. A., ... Sainos Ramírez, C. A. (2016). *Burnout* en médicos internos de pregrado del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. *Inv Ed Med*, 5(18), 102-107.
- Leguizamón, C. R. (2017). ¿Medicina: arte o ciencia? Una reflexión sobre las artes en la educación médica. *Educ Med*, 1-10. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.edumed.2017.04.005>
- Magaña, M. F., Gómez-Casanovas, J., & López-Saca, M. (2016). Situación actual de la enseñanza de la medicina paliativa en las universidades de Centroamérica. *Educ Med*, 1-7. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.edumed.2016.08.002>
- Moral, R. R., & Álvarez Montero, S. (2017). La interfaz comunicación clínica-ética clínica: implicaciones para la educación médica. *Educ Med*, 18(2), 125-135. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.edumed.2016.12.009>
- Moreto, G., González Blasco, P., & Piñero, A. (2017). Reflexiones sobre la deshumanización de la educación médica: empatía, emociones y posibles recursos pedagógicos para la educación afectiva del estudiante de medicina. *Educ Med*, 1-6. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.edumed.2016.12.013>
- Moreto, G., González-Blasco, P., & Craice-de Benedetto, M. A. (2014). Reflexiones de la enseñanza de la empatía y la educación médica. *Aten Fam*, 21(3), 94-97.
- Pérez, J. P. (2013). Efecto del *burnout* y la sobrecarga en la calidad de vida en el trabajo. *Estudios Gerenciales*, 29, 445-455.
- Pérez-García, R. (2017). La competencia en bioética: eje fundamental en la formación de residentes de Medicina Familiar y Comunitaria. *Educ Med*, 146, 1-6. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.edumed.2017.01.004>
- Phider-Puente, M. E., Sánchez-Cardel, A., Romero-Castellanos, F., Vizcarra-García, J., & Sánchez-Valdivieso, E. A. (2014). Percepción sobre factores estresantes en estudiantes de Medicina de primer semestre, sus padres y sus maestros. *Inv Ed Med*, 3(11), 139-146.

- Pimienta, C. C., Chacón de la Cruz, T., & Díaz-Véliz, G. (2016). Ansiedad y fuentes de estrés académico en estudiantes de carreras de la salud. *Inv Ed Med* (en prensa), 1-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.riem.2016.03.001>
- Pozo, P. R., & Fins, J. J. (February de 2005). The Globalization of Education in Medical Ethics and Humanities: Envolving Pedagogy at Weill Cornell Medical College in Qatar. *Academic Medicine*, 80(2), 135-140.
- Ramírez, G. d., & Cámara Vallejos, R. M. (2016). Nivel de empatía médica y factores asociados en estudiantes de medicina. *Inv Ed Med*, 1-7. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.riem.2016.11.001>
- Ramírez, L. A., & González-Pedraza Avilés, A. (2014). Ansiedad, depresión y calidad de vida en un grupo de residentes de la Ciudad de México. *Aten Fam*, 21(4), 109-112.
- Real Academia Española (16 de octubre de 2014). *Diccionario de la Lengua Española. Edición del tricentenario*. Recuperado el 29 de junio de 2017, de Diccionario de la Lengua Española. Edición del tricentenario: <http://dle.rae.es/>
- Rodasi, J. A., Montoya Vélez, L. P., Toro Isaza, B. E., Briñon Zapata, M. A., Rosas Restrepo, E., & Salazar Quintero, L. E. (2010). Depresión en estudiantes universitarios y su asociación con el estrés académico. *CES Medicina*, 24(1), 7-17.
- Viniegra-Velázquez, L. (28 de junio de 2005). El desafío de la educación en el IMSS: cómo constituirse en la avanzada de la superación. *Revista Medica del IMSS*, 305-321.
- Viniegra-Velázquez, L. (2008). La experiencia reflexiva y la educación. *Revista de Investigación Clínica*, 133-156.

Del manual a la deliberación en la ética clínica

Alberto Cuauthémoc Mayorga Madrigal*

La naturaleza de los conflictos que enfrenta un comité de ética hospitalaria

Immanuel Kant afirmaba que el arte mecánico no podría constituirse como un arte bello porque carecía del impulso creativo del artista (Kant, 1790/1978: 276). De manera similar la medicina, en su doble naturaleza de arte y ciencia, no sólo ha de apelar a las fórmulas consensadas o los rígidos manuales de procedimiento como recurso para alcanzar las metas propuestas. Con el advenimiento de los comités de ética clínica y las temáticas que allí se discuten, se constata nuevamente que la medicina no puede prescindir de la creatividad a fin de alcanzar tanto las metas científicas como humanistas implicadas en esta noble profesión.

Según Adela Cortina los comités de bioética “son grupos multidisciplinares, creados fundamentalmente para enfrentar los dilemas éticos que hoy en día plantea la medicina” (Cortina, 2007: 293). Si estamos de acuerdo con la aproximación que nos ofrece Cortina, entonces reafirmamos el carácter creativo que implica el afrontar problemas en la práctica médica ya que, por una parte, nos encontramos frente al desarrollo de la medicina que, como toda técnica y toda ciencia, están sujetas a un desarrollo continuo y a la incertidumbre de sus efectos y, por otra parte, se enfrenta a los conflictos morales, cuya diversidad y principios orientadores hacen difícil trazar una ruta predeterminada.

* Profesor investigador adscrito al Departamento de Filosofía de la Universidad de Guadalajara (México). Miembro del comité de ética del Centro Médico de Occidente y del comité de ética de la investigación en el Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde.

En este mismo sentido Cortina presenta tres tipos de comités de ética, diferenciados en función de sus objetivos y constitución, distinguiendo así los comités éticos de investigación clínica, comités éticos asistenciales y los comités nacionales de bioética (ídem). En esta entrega me ocuparé fundamentalmente de los comités éticos asistenciales o comités de ética hospitalaria, pero posiblemente algunas de las conclusiones a las que llego también pueden implicar a las otras alternativas enlistadas por la filósofa valenciana.

Siguiendo a Cortina los comités de ética asistenciales “prestan asesoramiento al personal sanitario de un centro cuando se enfrentan con problemas morales y suelen asumir otras funciones, como puede ser la de formar en bioética a los miembros del centro, impulsando una cultura médica” (ídem). A las metas indicadas por Cortina podríamos añadir por lo menos otras dos: análisis colectivo de textos (revisión de teorías o conceptos) y coadyuvar en la formulación de criterios para el comportamiento responsable de los integrantes de un hospital. Para ejemplificar lo anterior me permitiré citar un caso al que haré referencia en diferentes momentos.

Un paciente de 40 años con insuficiencia renal requiere un trasplante de riñón. Su amigo de 40 años quiere ser donador, pero en el riñón derecho tiene “doble sistema colector” (malformación que a la larga pudiera ocasionar problemas de infecciones urinarias). El equipo médico explica al potencial donante las posibles complicaciones, pero, a pesar de haber comprendido los riesgos, insiste en ser donador. El equipo de trasplante turna el caso al comité de ética quien decide que debe realizarse el trasplante ya que el potencial donante ha dado su consentimiento informado y ha comprendido los riesgos. Se trasplanta el riñón izquierdo sin complicaciones operatorias.

De acuerdo con el esquema presentado sobre los motivos por los cuales un comité de bioética puede ser requerido, el caso presentado podría asumir las siguientes funciones:

1. *Analizar y proponer soluciones a problemas morales.* El dilema principal a resolver es, a saber, si debería admitirse la donación cuando el donante podría tener futuras complicaciones; pero su voluntad es ser donador. En atención a un enfoque de principios se busca resolver entre su derecho a decidir sobre su cuerpo y la probable maleficencia a que pudiera verse sometido el donante.

2. *Enseñanza.* El caso se presenta como paradigmático para ejemplificar ante grupos de estudiantes, residentes o trabajadores de un hospital una situación en que algunos principios morales se presentan en conflicto, así como los criterios que se proponen para afrontarlo. Algunos hospitales también forman grupos con pacientes a fin de que puedan conocer a fondo las implicaciones de los tratamientos que se les proponen, así como el derecho que tienen a la información y toma de decisiones.
3. *Análisis colectivo.* Dado el carácter problemático del caso, es frecuente que su carácter paradigmático motive a que los miembros de un comité de ética revisen de manera colectiva otros modelos en que se han presentado dilemas similares, que se analicen los principales conceptos implicados o que se recurra a propuestas teóricas para atender casos en los que se presentan conflictos de principios. De acuerdo con Albert R. Jensen, son las situaciones paradigmáticas las que fortalecen a la bioética en tanto que ciencia y disciplina que pretende resolver conflictos morales (Jonsen, 2013: 52).
4. *Formulación de criterios procedimentales.* Ante la incertidumbre generada por el caso, particularmente sobre la certeza que tiene el donante de las posibles complicaciones postoperatorias que podría derivarse de la donación, puede ocurrir que al comité de ética le sean solicitadas algunas pautas mínimas a seguir para constatar que un donador comprende a cabalidad las implicaciones de ser donante.

La deducción y sus límites

No podemos dejar de reconocer que el empleo y perfeccionamiento de los métodos deductivos han permitido el avance de las técnicas y las ciencias, trayendo consigo importantes beneficios a la humanidad. Por otra parte, cabe destacar que en el proceder deductivo hemos de reconocer por lo menos dos factores importantes: 1. Las proposiciones de partida y 2. Las formas que permiten una correcta deducción. Consideremos el siguiente razonamiento:

Si los médicos tienen la obligación de respetar la autonomía del paciente y la autonomía de un paciente se manifiesta en el consentimiento informado, entonces los médicos tienen la obligación de respetar un consentimiento informado.

El análisis del anterior razonamiento nos coloca ante tres proposiciones:

1. Los médicos tienen la obligación de respetar la autonomía del paciente.
2. La autonomía de un paciente se manifiesta en el consentimiento informado.
3. Los médicos tienen la obligación de respetar un consentimiento informado.

Las proposiciones 1 y 2 son datos aceptados (supuestamente) por la comunidad, que funcionan como puntos de partida y nos permiten inferir la proposición 3, también llamada conclusión.

Ahora bien, si las proposiciones de partida son verdaderas y la forma deductiva utilizada es correcta, entonces nos encontramos ante una proposición conclusiva verdadera, pero ¿Qué certeza tenemos de la verdad o aceptación general de las proposiciones de partida?

La investigación inductiva, de la cual participa la medicina en tanto que ciencia que trata con objetos de la naturaleza, permite establecer proposiciones de partida cuya validez será aceptada mientras no aparezcan nuevos datos que invaliden dichas proposiciones. En este sentido, a partir de la proposición (resultantes de un proceder inductivo): “la penicilina inhibe el desarrollo de bacterias”, es posible, ahora mediante un proceso deductivo, inferir que algunas infecciones bacterianas pueden ser inhibidas mediante el empleo de penicilina. En general las ciencias proceden de esta manera, aceptan como proposiciones de partida aquellas que han sido aceptadas por la comunidad científica y parten de un riguroso proceso inductivo. Pero la ciencia no es cerrada y se encuentra siempre sujeta a procesos de revisión. Sin embargo, mientras no se presenta una proposición que refute las proposiciones de partida estas serán utilizadas con un elevado nivel de confianza en la física, la biología, la química y, por supuesto, en el compromiso científico de la medicina.

Muchos autores han hablado de la doble naturaleza de la medicina: arte y ciencia; la consonancia con la investigación biomédica nos permite reconocer su carácter científico y la creatividad requerida ante casos particulares nos remite a su carácter artístico. Según Fernando Lolas “En el arte médico tanto la experiencia como el experimento pueden tener lugar. Lo canónico y lo personal se amalgaman” (Lolas, 1997: 55). Por nuestra parte creemos conveniente reconocer además una tercera naturaleza, esta es: la naturaleza técnica. Por técnica entendemos básicamente “las acciones o artefactos que se realizan para satisfacer una o algunas

intenciones” (Mayorga, 2013: 35). Dado que en medicina se tiene la intención de aliviar el dolor o prevenir una enfermedad, entre otras motivaciones, entonces su naturaleza técnica es un aspecto de que no podemos soslayar.

Ahora bien, si los esquemas deductivos funcionan con un alto grado de confianza en la parte científica, no podemos decir que ocurra lo mismo en su naturaleza artística; la última se liga más al aspecto humanista y personal del que habla Lolás y es también la parte artística la que provee de la naturaleza humanista a la medicina, resultando además fundamental en la atención de los conflictos bioéticos. Pero la parte técnica se presenta como intermedia entre la creatividad y la certeza deductiva. Por una parte, se actúa apoyado en nociones de reconocida aceptación, pero al mismo tiempo se ha de interactuar en situaciones particulares y novedosas, en las cuales la creatividad resulta fundamental.

La tradición neomarxista ha sido particularmente crítica de la técnica en tanto que la asocia con la deshumanización a que subsumen las formas mecánicas de producción en donde el operador técnico se presenta como un eslabón más de la cadena productiva. De acuerdo con esta concepción los operarios reproducen esquemas de acción preestablecidos, anulando la autonomía y el carácter artístico en la búsqueda de satisfacción de las intenciones humanas. Hace pocos días un médico me hablaba de un “maravilloso” *software*, al cual se le introducen datos de síntomas y signos del paciente y, como por arte de magia, genera un diagnóstico; después decía con un dejo de tristeza —“Esto parece ser el principio del fin de los médicos”. Un somero vistazo a la práctica médica contemporánea nos permite constar esta tendencia de subordinación a datos duros generados por la investigación técnica y científica de punta, anulando con ello la parte creativa de la técnica y reproduciendo, de manera acrítica, modelos deductivos.

Es tanta la información y tan abundantes los artefactos tecnológicos que resultaría imposible, de manera individual, verificar los puntos de partida de los que se derivan los procedimientos deductivos y, más aún, cuando en los hospitales es más prioritario satisfacer intenciones que fundamentar conocimientos. Una máxima de este proceder es la siguiente: “si ya apareció publicado en *Journal of the American Medical Association*, entonces es prudente proceder de acuerdo con lo indicado allí” o “Si el *software* ha sido avalado por *The Lancet*, entonces hay que apoyarnos en los datos generados por el *software*”. No es que proclame un escepticismo ante modelos documentales, soportados en principios de autoridad,

propios de investigación científica y la técnica contemporánea, pero si cabría considerar que es imposible universalizar acrítica de los casos en la práctica médica cotidiana. El espíritu crítico y la creatividad parecen ser actitudes recomendables ante situaciones de incertidumbre sobre los datos propuestos.

La deducción en la ética hospitalaria

Entiendo por bioética deductivista a las pretensiones de resolver conflictos morales tomando como punto de partida proposiciones que, quien las propone, supone que gozan de aceptación universal. Por lo anterior, ante un caso cualquiera que se presente ante un comité de ética, parecería suficiente con revisar el listado de proposiciones admitidas y establecer juicios a partir de la instanciación de caso particular, a expensas de las proposiciones de partida.

El proceder deductivo utilizado en medicina en la diagnosis, la prognosis y acción terapéutica es incompatible con el análisis de los conflictos morales al menos por dos razones: en primer lugar, porque es complicado encontrar proposiciones de partida que gocen de una aceptación universal por las diversas comunidades morales (Vr. Engelhardt, 1995) y, en segundo lugar, porque no hay situaciones idénticas en las cuales se manifiesten los conflictos morales (Vr. Jonsen, 2013). Lo dicho no implica la negación del carácter racional que debe soportar la postulación de un juicio moral, sino la oposición a tratar de encontrar recetas o manuales de bioética que nos permitan instanciar los casos particulares a partir de proposiciones generales.

En el análisis de casos que se presentan ante un comité de bioética es común encontrar al menos tres posiciones deductivistas: *a) Las teológico-deductivas*, que pretenden tener la última palabra sobre la vida y la muerte, inspiradas en revelaciones provenientes de relaciones no humanas. Generalmente son reacias al diálogo y establecen inamovibles de partida, *b) Las científico-deductivas*, muy propias de la formación y el trabajo del médico, tal como lo señalé en el apartado anterior. La costumbre de proceder a partir de principios provenientes de la investigación biomédica conduce a la pretensión de resolver conflictos morales procediendo de la misma manera, esto es a partir de proposiciones avaladas por comunidades de reconocido prestigio. Sin embargo, cabe aclarar que en este ámbito el trabajo inductivo es fundamental, pero dada la imposibilidad de recurrir al fundamento de

todos los datos necesarios, entonces el criterio deductivo a partir de lo establecido por autoridades resulta fructífero, y c) *Las jurídico-deductivas*, estas últimas parten del supuesto de que la moralidad debe subordinarse a la legalidad. Si sobre un conflicto, hay principios legales establecidos entonces debe actuarse de acuerdo con la norma establecida.

Como podemos observar en las tres posiciones expuestas prevalece un modelo deductivo que, de manera esquemática, procede de la siguiente manera: 1. Se expone un caso, 2. Se identifica el conflicto, 3. Se identifican las proposiciones de partida que implican al caso particular (teológicas, establecidas por autoridades aceptadas por la comunidad o jurídicas), y 4. Si el conflicto es una instancia de la proposición de partida, entonces se concluye en consecuencia.

El esquema presentado incurre en un error de razonamiento identificado por los teóricos de la argumentación como *falsa generalización* (Weston, 2010: 124) o *accidente* (Copi, 1991: 125-168). El error señalado consiste en pretender reconocer un caso particular como si fuera general o pretender concluir a partir de información incompleta apoyado en proposiciones generales. El problema no radica tanto en los procedimientos deductivos, como en la falacia en que se incurre. De hecho, un modelo deductivo es fructífero en ética cuando se han recabado suficientes datos y, a partir de allí, se establecen conclusiones como directrices para establecer propuestas o recomendaciones, pero de allí no se sigue que, dado que un caso se resolvió de manera satisfactoria, otro similar tendrá que seguir los mismos derroteros.

Existe otra manera muy difundida de proceder deductivo que tiene una fuerte presencia en los comités de ética hospitalaria y da la impresión de encontrarse bien fundamentada y creada *ad hoc* para procesos de deliberación; nos referimos a una pésima interpretación del principalísimo. Tom L. Beauchamp junto con James F. Childress han sido los principales difusores de esta posición a través del libro *Principios de ética biomédica*, con distintas reimpressiones que incluyen importantes correcciones y revisiones sustanciales. Uno de los aspectos centrales de su teoría de la moral común basada en principios (Beauchamp y Childress, 1999: 94-102) en donde exponen y posteriormente desarrollan ampliamente cuatro principios a considerar en los procesos de deliberación: la justicia, la beneficencia, la autonomía y la no maleficencia (ídem: 113-369). Los autores de estas investiga-

ciones han propuesto estos principios como nociones que deben acatarse *prima facie*. Al respecto los autores aclaran:

Al igual que Ross, nosotros consideramos que los principios obligan *prima facie*. [...] Un principio *prima facie*, desde este punto de vista es una guía de acción normativa que establece las condiciones de permisividad, obligatoriedad, corrección o incorrección de los actos que entran dentro de su jurisdicción. Al ponderar un caso de conflicto hay lugar para el compromiso, la medicación y la negociación. De esta forma evitamos que los principios sean intransigentes, convirtiéndose en tiranos (ídem: 98).

En otras palabras, los principios no constituyen criterios universales que puedan identificarse como una premisa mayor en la resolución de conflictos morales, sin embargo, es común que se establezcan metodologías mecanizadas que pretenden evaluar los casos en función del posible cumplimiento de los principios, como si fuesen absolutos. Nuevamente, los errores deductivistas de que adolecen las posiciones morales señaladas arriba, tienen presencia en los procedimientos de deliberación que absolutizan a los principios.

La resolución de casos, apoyados en la mala comprensión de la teoría de la moral común basada en principios es una práctica ampliamente practicada que en los comités de ética tal acogida se debe a la autoridad que se les atribuye a los autores de los *Principios de ética biomédica*, así como al informe Belmont. Reconocemos la autoridad y las reflexiones de los autores mencionados, así como del informe Belmont, pero no es suficiente apelar a su prestigio cuando se hace una incorrecta interpretación de los criterios de aplicación. Por otra parte, resulta altamente cuestionable la ligera comprensión de los conceptos que implica cada principio; las nociones son demasiado generales como para poder suponer *a priori* que es lo justo, la autonomía, el mal o el bien. Finalmente hemos de señalar que en los casos reales es muy común que los principios entren en conflicto, lo cual generaría terribles contradicciones si insiste en adoptar los modelos deductivistas que absolutizan los principios.

Al iniciar esta entrega, señalábamos que la índole de los casos que aborda un comité de ética requieren de un grupo pluralista y pluridisciplinario, lo cual nos conduce a reconocer que existe conflicto en lograr unidad en el reconocimiento las proposiciones de partida y los casos que se presentan son específicos,

los cuales, para ser abordados, requieren de una acuciosa recolección de datos específicos, lo cual resulta incompatible con la pretensión de encontrar un modelo general preestablecido que los integre. Lo anterior no es incompatible con las propuestas casuísticas que reconocen el valor de los casos paradigmáticos para resolver problemas análogos; pero una proposición análoga es diferente al modelo de referencia. Cabe la posibilidad de refutación.

Conclusión

Resolver conflictos morales generados a partir del desarrollo tecno-científico en la investigación y la práctica biomédica es uno de los objetivos centrales de la bioética. Pero una proposición moral es diferente de una proposición generada en el ámbito científico, jurídico o teológico; especialmente porque las premisas rara vez son consideradas como necesarias y menos aún susceptibles de verificación empírica. Por lo anterior, la manera de abordarlos no puede ser la misma. Si una proposición ha de ser tomada como punto de partida para resolver un caso propuesto a un comité de ética hospitalaria ha de ser aquella que se encuentre mejor fundamentada, a partir de una clara precisión conceptual, que resulta razonable, que considera las peculiaridades del caso propuesto y que proviene de buenas razones; pero nunca aquella validada *a priori* por haber sido retomada de una autoridad, sea esta del ámbito científico, religioso, jurídico, filosófico o de la misma tradición bioética. Lo anterior no implica desoír lo dicho por las figuras de autoridad, tal vez coincidir con ellas en la mayoría de sus propuestas, pero una proposición es aceptada cuando hay buenas razones para aceptarla, no porque haya sido propuesta por una autoridad.

La tentación de resolver conflictos en un comité de ética hospitalaria atendiendo un manual o pretender introducir criterios unilaterales no parece ser la forma más prudente de proceder. La ética implica diálogo, reconocer la existencia de diversas posiciones morales y especialmente una actitud que opte por aquellas proposiciones que se encuentran mejor fundamentadas tanto de manera razonable como racional. Pero el proceder racional no se agota en las formas deductivas válidas, además se hace necesario que las proposiciones que se presentan como punto de partida sean, así mismo, el resultado de sólidos criterios de racionalidad y razonabilidad.

Finalmente me permito señalar que la medicina alcanza sus metas de manera integral cuando logra poner en consonancia su triple naturaleza: la ciencia en tanto que proveedora de información confiable, la técnica en tanto que factor que procura la satisfacción de las intenciones humanas y arte, como motivadora de creatividad ante situaciones siempre novedosas.

Bibliografía

- Beauchamp, Tom L. y Childress, James F. (2002). *Principios de ética biomédica*. Traducción de Teresa Gracia García-Miguel. Barcelona: Masson.
- Copi, Irving y Cohen, Carl (1991). *Introducción a la lógica*. México: Limusa.
- Cortina, Adela (2007). Comités de ética. En *Cuestiones Morales*. Madrid: Trotta.
- Engelhardt, H. Tristram (1995). *Los fundamentos de la bioética*. Barcelona: Paidós.
- Jonsen, Albert R. (2013). La toma de decisiones éticas en la medicina cínica. En Hall, Robert T. y Arellano, José Salvador. *La casuística. Una metodología para la ética aplicada*. México: Fontamara.
- Kant, Immanuel (1987 [1790]). *Crítica del juicio*. Colección *Sepan Cuantos*, núm. 246. México: Porrúa.
- Lolas Stepke, Fernando (1987). *Más allá del cuerpo*. Buenos Aires: Andrés Bello.
- Mayorga Madrigal, A. Cuauthémoc (2013). *Factores epistemológicos del desarrollo tecnológico*. Guadalajara: Universidad de Guadalajara.
- Weston, Anthony (2010). *Las claves de la argumentación*. Barcelona: Ariel.

Documentos

Informe Belmont. Principios y guías éticas para la protección de los sujetos humanos de investigación. Creación: Comisión Nacional para la protección de los sujetos humanos de investigación biomédica y comportamental. Fuente: National Institutes of Health. Lengua original: inglés. Copyright del original inglés: No Traducción castellana: Bioeticaweb. Copyright de la traducción castellana: Bioeticaweb. Fecha: 18 de abril de 1979.

Bioética y prescripción farmacológica

Sergio Alberto Viruete Cisneros
Ma. del Refugio Martínez Toscano
Rocío Preciado González
Maximilian Andrew Greig
Adolfo Espinosa de los Monteros Rodríguez

Tres Clases hay de ignorancia: no saber lo que se debería saberse,
saber mal lo que se sabe, y saber lo que no debería saberse.

François de la Rochefoucauld

En el ejercicio de la medicina el reflejo de un excelente trabajo clínico culmina con el tratamiento correcto del paciente, inmersos en el tratamiento nos encontramos con el manejo no farmacológico y el manejo farmacológico, en este último recae la responsabilidad del médico de conocer el arsenal farmacológico disponible en la práctica clínica actualizada.

La prescripción razonada y científica es el mejor camino para cumplir con el marco bioético en el ejercicio médico, el médico deberá observar la normativa vigente (Diputados, 2013) en su país, así como la oferta terapéutica disponible en los cuadros básicos institucionales cuando sea el caso y en el ámbito privado tomando en cuenta costo-beneficio.

Los avances científicos surgen con una rapidez inconmensurable que dejan atrás cualquier intento de actualización del médico en la ciencia farmacológica, esto ha obligado que la actualización farmacológica quede en manos de la industria farmacéutica en quien confluye el avance científico y el beneficio financiero, tomando en cuenta la intención de rentabilidad de la industria farmacéutica (Henriques, 2006) (Morris & Taitsman, 2009); el médico debe reflexionar sobre la información proporcionada por el representante médico o visitador médico que su único objetivo es aumentar las ventas del medicamento que en ese momento proporciona, es obligación del profesional de la salud ahondar en la información amplia para prescribir (IPP) que dicho sea de paso, es la monografía elaborada

por el laboratorio farmacéutico dueño de la patente del medicamento pero, que por cuestiones regulatorias, debe apegarse al rigor científico y elimina la posibilidad de manipulación a modo de la información por el representante o visitador médico, alejando la tentación de la práctica de dicotomía tan ampliamente difundida en el medio privado, deja entonces en el médico la posibilidad de ejercer plenamente la libertad de prescripción (Fundación de Ciencias de la Salud, 2014). Se han propuesto nuevos modelos para informar a los médicos de los beneficios de los nuevos fármacos para minimizar el impacto de la dicotomía (Editorial, 1997), entre estas propuestas se encuentran las reuniones médicas, al asistir un numeroso grupo de médicos a estas se aleja el trato cercano entre el representante médico y el clínico que prescribe, sin embargo esto no ha sido lo suficiente exitoso para eliminar la práctica reactiva de prescribir lo “nuevo” sin ejercer una lectura crítica de la literatura especializada, es decir, desmenuzar desde el punto de vista metodológico, científico y bioético la información plasmada en los manuscritos científicos que para promocionar los beneficios del tratamiento que se escriben en dichos documentos (Viniestra-Velázquez, 2012).

Análisis bioético de la prescripción farmacológica

El análisis bioético de la prescripción farmacológica no escapa a los cuatro principios básicos de la bioética:

No maleficencia: el colocar este principio en primer lugar no es casualidad, aunque sabemos que ninguno de los principios de la bioética están sobre los demás, responde al principio deontológico de la Medicina *primum non nocere*, tratándose de terapéutica farmacológica este principio es todo un reto, ya que hasta el momento ningún fármaco disponible es inocuo, sin embargo y poniéndose a la altura del principio bioético, el médico deberá poner toda su habilidad clínica y sabiduría para prescribir el o los fármacos adecuados para el padecimiento diagnosticado, conociendo de forma profunda y crítica la información necesaria para poder realizar un análisis de riesgo-beneficio que deberá comunicar a su paciente.

Autonomía: con la información detallada, clara y en lenguaje coloquial que el prestador de servicios médicos le debe proporcionar al paciente; este último ejercerá el principio de la autonomía, es decir, el paciente es el responsable de aceptar o rechazar el tratamiento farmacológico propuesto por el personal de salud, esto

significa que el paciente está siendo informado de manera clara y precisa sobre su enfermedad y tratamiento, el consentimiento bajo información es un proceso crucial en la relación médico-paciente y es insustituible, en este ejercicio está implícito un proceso deliberativo que en ocasiones requiere la intervención de terceras personas a las que el paciente requiere consultar, llámese familia.

Beneficencia: es obligación del médico procurar el beneficio del paciente, esto incluye obtener la educación médica continua necesaria para proporcionar la mejor opción terapéutica para nuestros pacientes, haciendo una crítica constructiva de la información científica que a propósito se escribe, logrando una actitud reflexiva que involucra por necesidad en este punto también al principio de la no maleficencia.

Justicia: es importante destacar que el tratamiento farmacológico es ofertado por la industria farmacológica y por ende tiene un costo, es responsabilidad del personal de salud la procuración, adquisición, almacenamiento, prescripción y dispensación de dichos fármacos, así como observar en todo momento la relación costo-beneficio de la prescripción, lo que garantizaría la distribución equitativa, útil, efectiva y eficiente de los fármacos; con esta acción logramos que se amalgamen los demás principios bioéticos, ya que en el ejercicio de la medicina, rara vez encontramos pacientes que sólo consumen un fármaco, el gran porcentaje de los pacientes requieren más de dos fármacos, lo que complica aún más la tarea de la prescripción al reunir más variables a analizar, tales como las interacciones farmacológicas, las reacciones adversas y la disponibilidad de los fármacos en las Unidades Hospitalarias (Carmona-de-la-Morena, 2012) (Viniegra-Velázquez, 2008) (Moya-Bernal, 2011) (Martín-Moreno, 2001).

Los demás jugadores

Hasta el momento, sólo hemos observado a dos integrantes en este complejo ejercicio que es la prescripción farmacológica, el paciente y el personal de salud, sin embargo y para incrementar la complejidad de esta acción están integrados otros dos jugadores los cuales desempeñan un papel crucial en esta acción y son: la administración sanitaria y la industria farmacéutica (Comité Permanente de Médicos Europeos, 2003) (Xunta de Galicia, 2012).

La interrelación que se genera entre estos cuatro protagonistas es tan estrecha como complicada, y cada uno tiene una tarea implícita que desempeñar y esa tarea es evaluada desde la bioética y sus cuatro principios básicos.

La industria farmacéutica

Antes de satanizar a la industria farmacéutica es necesario revisar algunos aspectos económicos que son relevantes para entender un poco este sector; lo primero que nos gustaría revisar es cuánto cuesta el desarrollo de un nuevo medicamento, de acuerdo con la revista *Forbes* el costo llega a los 5,000 millones de dólares (Herper, 2013), para entender el alto costo debemos precisar que el desarrollo de los nuevos medicamentos (todos los medicamentos en algún momento fueron nuevos o innovadores) inicia en el departamento de investigación y desarrollo (I+D) de las empresas especializadas, se estima que por cada proyecto las grandes empresas farmacéuticas esperan invertir en promedio 350 millones de dólares antes de que se comercialice ese medicamento, como estrategia empresarial se desarrollan de forma paralela múltiples proyectos de desarrollo farmacéutico que fracasan en diferentes fases del mismo y que por ende, se realiza una inversión que no se recuperará en aproximadamente una docena de proyectos. Por lo tanto, el costo del medicamento que logra salir al mercado absorbe la carga financiera de la docena de proyectos que fracasan, lo que hace que las empresas farmacéuticas se empeñen en recuperar la inversión de forma efectiva y eficiente con estrategias mercadológicas útiles para ellos, pero cuestionables desde el punto de vista bioético (Angell, 2000).

La primera estrategia que consideraremos tiene que ver con la protección de la patente que registró la empresa al empezar a desarrollar el medicamento, al momento de registro la empresa farmacéutica dueña de la patente tiene 20 años para comercializar el medicamento de manera exclusiva, hay que tomar en cuenta que al momento de registrar la patente sólo cuenta con la molécula, ya sea descubierta en la naturaleza o sintetizada en el laboratorio, falta un largo camino que incluye ensayos preclínicos y clínicos para poder comercializarlo, para simplificar en la línea de tiempo pasarán entre diez y quince años para poder comercializar el medicamento y empezar la recuperación de la inversión (Amgen, 2015); dicho de otro modo, ante este escenario la empresa en cuestión tendrá entre diez y cinco años para recuperar más de 5,000 millones de dólares, cuando la protección

de la patente caduca, entonces los laboratorios pequeños crearán medicamentos genéricos intercambiables que competirán con el de patente a un menor precio, en ocasiones hasta un 85% menos del precio de marca. Ante esta “amenaza” se han documentado prácticas “legales” como prolongar la protección de la patente con argucias que consisten en patentar cada proceso durante el desarrollo farmacéutico, este aspecto logra que se prolongue la protección global de las patentes alrededor del desarrollo del medicamento incrementando el tiempo para el retorno de la inversión (Kesselheim, Murtagh, & Mello, 2011). Esto incrementará el costo del desarrollo de los medicamentos lo cual se verá reflejado en el precio al consumidor final que es el paciente. Sin embargo, en EUA se han generado incentivos para promover la innovación farmacéutica, dando un período de gracia de 12 años para recuperar la inversión en el desarrollo del medicamento una vez que este salió al mercado, independientemente del vencimiento de la patente (Kesselheim, 2010).

Otra estrategia, es la diversificación adquiriendo empresas pequeñas que ofertan productos diferentes, pero con altas posibilidades de ser complementarios, o la consolidación mediante fusiones empresariales controlando el mercado farmacéutico de alta especialidad, o haciendo ventas casi monopólicas de forma global (Garber, 2006).

Una estrategia más es el financiamiento de Centros de Investigación en Universidades, en las cuales se llevan a cabo la fase clínica III o IV en el desarrollo de sus medicamentos, esto les permite mediante acuerdos legales, contraviniendo las buenas prácticas clínicas, decidir qué resultados se publican, impedir la publicación de los resultados negativos por el investigador “patrocinado” e incluso les permite demandar al centro de investigación si se opone a estas malas prácticas (Mello, Clarridge, & Studdert, 2005). En este contexto se toman atribuciones como patrocinadores de modificar el protocolo inicial con cambios de fondo que, ponen a modo los resultados, maquillándolos y arriesgando la validez de los mismos (Vedula, Bero, Scherer, & Dickersin, 2009) (Waxman, 2005). Esto se ha tratado de paliar con la creación de bases de datos de estudios patrocinados por la industria farmacéutica y que son de acceso libre (Strom, Buysse, Hughes, & Knoppers, 2014); estas tres estrategias usadas por la industria farmacéutica no son tan “visibles” por el personal de salud en general y están “ocultas” para los médicos que no tienen experiencia en investigación, regulación sanitaria o negocios, inclu-

so pueden ser el origen de grandes engaños en la comunicación de la información científica para prescribir (Drazen, 2012).

Las estrategias mercadológicas que, si involucran de forma directa al personal de salud, que en última instancia son los encargados de la prescripción son las siguientes:

1. Regalos durante la visita del representante médico, que pueden ir desde una pluma, hasta la inscripción y viáticos para acudir a un congreso, y que varían de acuerdo con la especialización del médico, influyendo definitivamente en la decisión de prescripción (Kesselheim, Robertson, Siri, Batra, & Franklin, 2013).
2. La generación de cursos, simposios o congresos que son disfrazados de manera parcial como académicos, pero que son patrocinados por la industria farmacéutica de manera clara, llegando a dominar incluso la educación médica continúa (Morris & Taitzman, 2009).
3. La utilización del mundo digital, mediante plataformas con acceso a material bibliográfico gratuito y en muchas ocasiones de dudosa calidad o rigor científico, sitios de interés general o particular de algún padecimiento, aplicaciones para teléfonos inteligentes, tabletas o computadoras personales e incluso las redes sociales facilitando la consulta de medicamentos mediante el nombre comercial, interacciones farmacológicas, calculadoras clínicas e infinidad de beneficios como encuestas que son pagadas al médico que las contesta (Manz, Ross, & Grande, 2014) (Greene & Kesselheim, 2010). En este mismo contexto la industria farmacéutica se ha visto beneficiada al acceder a los datos en donde se registran las prescripciones de todos los médicos de una zona o región, en el argot de la mercadotecnia digital a eso se le conoce como megadata y permite en tiempo real hacer un análisis de la tendencia del mercado, las cadenas de farmacias utilizan dicho mecanismo para dirigir la distribución de medicamentos por regiones (Steinbrook, 2006).

Por último, la industria dirige campañas de publicidad al consumidor final, que de alguna manera se siente “informado” acerca de las opciones terapéuticas y haciendo uso del principio bioético de la autonomía puede “presionar” al médico para que se le prescriba el o los medicamentos publicitados de forma directa, no se trata de medicamento de venta libre, muchos de ellos son biotecnológicos de

reciente aparición, medicamento para tratar la disfunción eréctil, anticoagulantes, antivirales, etc. (Donohue, Cevasco, & Rosenthal, 2007).

La administración sanitaria

El reto que enfrentan las autoridades responsables de la procuración de salud es mayúsculo, cada día la OMS monitorea la aparición de brotes epidémicos mediante la Red Mundial de Alerta y Respuesta ante Brotes Epidémicos (GOARN por sus siglas en inglés, Global Outbreak Alert and Response Network) (OMS, 2015), en cascada cada país mediante sus secretarías o agencias mantendrá una comunicación estrecha de ida y vuelta con la OMS para mantener actualizada dicha Red; a pesar que cada país desde el estado es responsable de sus políticas de salud, deberá tomar en cuenta la información del exterior para tomar decisiones en cuanto al arsenal farmacológico que incorpora al país para comercialización, y en forma particular a los cuadros básicos del sector salud.

Enfocándonos en el sector salud, debemos destacar la crucial toma de decisiones en la incorporación de medicamentos al cuadro básico tomando en cuenta, no sólo la relación costo-beneficio, sino la interrelación de análisis farmacoeconómicos más complejos que tiene por obligación, al tratar de escudriñar en el futuro, prever la disminución de las complicaciones a largo plazo de las patologías predominantes en el contexto de cada nación, disminuyendo el impacto en la economía del país; una tarea que no es fácil de realizar, tampoco de comunicar al médico operativo que prescribe el medicamento y aún más difícil que lo entienda el usuario final que es el paciente.

Si tomamos en cuenta los cambios revolucionarios que ha sufrido la llamada “Salud Global”, con la aparición del Virus de la Inmunodeficiencia Adquirida del Humano (VIH) y el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida del Humano (SIDA) (Brandt, 2013), nuevas cepas de Influenza y la mortalidad materna, el gasto en salud es multiplicado cinco veces en el lapso de 1990 a 2012, pasando de 5,600 millones de dólares a 28,100 millones de dólares mundialmente, esto deja de manifiesto la globalización no sólo de la economía, música, etc., sino también de las patologías y de su tratamiento farmacológico, lo que desencadena la respuesta lógica de una Ley de Salud Global, definida esta como las instituciones, normas y procesos legales que están diseñados principalmente para alcanzar los más altos estándares posibles en la salud física y mental de la población mundial (Gostin y

Sridhar, 2014). Los retos a enfrentar son numerosos y variados, desde el punto de vista farmacológico la prescripción representa una carga financiera importante ya que es el reflejo de la práctica médica en muchos casos, y en un hipotético sistema de salud global se han identificado cuatro funciones esenciales:

1. La elaboración de bienes públicos globales que consistirían en desarrollar estándares y guías de manejo, investigando, analizando y comparando los resultados, esto incluye la clasificación internacional de enfermedades, la lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS, etc.
2. La conciliación de las diferencias entre los países en este punto el reto es buscar y compartir la información y coordinar la preparación de respuestas entre los diferentes países, con objetivo de minimizar el efecto negativo que tendrían los países al estar expuestos unos y otros a epidemias, decisiones sanitarias e incluso desastres naturales en su propio país o en países vecinos o incluso en otro continente.
3. Movilización de la solidaridad global la principal preocupación es desarrollar la cooperación técnica, el financiamiento, asistencia humanitaria y de agencias para la disposición de estos puntos, en aras de resolver problemas sanitarios en poblaciones específicas, como los desplazados y las minorías, etc.
4. La administración que se encargaría de lograr convenios para negociar y construir consensos, establecer prioridades, lineamientos, evaluación de la responsabilidad mutua y defensa de la salud de ciertos sectores; logrando una dirección estratégica en la salud global.

Estas funciones son producto de la reflexión de tres grandes retos: el primero y en ausencia de un gobierno global será no interferir en la soberanía de las naciones, el segundo conciliar el interés sectorial de cada país de acuerdo con sus condiciones sociodemográficas y económicas, y el tercero será lograr una responsabilidad compartida entre todas las naciones (Frenk & Moon, 2013).

Los medicamentos al considerarse un bien social por la Organización Panamericana de la Salud (OPS, 2013), esta recomienda la promoción y el fomento de la educación en los usuarios y profesionales de la salud para un uso racional de los medicamentos, sin embargo al carecer de carácter jurídico estas recomendaciones no son acatadas como normativas, sino que sólo como recomendaciones de las cuales poco efecto se ven en nuestros países, este esfuerzo de la Red Panamericana

de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica es lo más cercano a una ley de Salud Global.

La administración sanitaria en todos los países, emana de derechos constitucionales por lo que está sujeta a leyes y a la interpretación de las mismas, de tal manera que este punto es parte del primer reto de una ley de salud global, esto por supuesto incluye la interpretación de la Ley a la promoción farmacéutica y, por ende, el consumo de los medicamentos ya sean prescritos o libres de prescripción y que impacta por supuesto en la salud de los individuos de una nación (Kesselheim & Avorn, 2008) (Boumil, 2013) (Downing, y otros, 2012). Por otro lado, la globalización de la investigación farmacéutica implica un reto por sí mismo, a considerar en la llamada Ley de Salud Global, ya que esto representa una interacción muy compleja entre la industria farmacéutica con todo el poder económico que esta tiene y la normativa local de países en vías de desarrollo en donde la corrupción es un mal que no se ha erradicado; en el proceso de investigación farmacéutica que involucra a seres humanos se han detectado grandes problemas por resolver entre ellos: la selección de los voluntarios adecuados, la transparencia en los resultados de los ensayos clínicos, la conciliación de aspectos regulatorios locales y las exigencias de la industria farmacéutica, el entrenamiento y experiencia de los investigadores responsables en estos países, la infraestructura que garantice estudios farmacogenómicos, aspectos en la formación bioética del personal de salud e investigadores (Glickman, y otros, 2009), todo lo anterior podría facilitar la manipulación de resultados mediante contratos ventajosos de la industria farmacéutica (Mello, Clarridge, & Studdert, 2005).

En nuestro país la agencia encargada de la gestión ética y normativa en la promoción, propaganda y publicidad es la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), la cual se encarga entre otras muchas actividades a controlar los diferentes procesos en el registro de los medicamentos y dispositivos médicos, a la farmacovigilancia, el control sanitario de la publicidad de las actividades, productos y servicios, la salud ocupacional y el saneamiento básico entre otros (Cofepris, 2014).

El médico responsable de la prescripción

La prescripción médica es un acto profundamente reflexivo, que involucra el conocimiento científico, la experiencia, aspectos deontológicos y éticos del médico

que culmina su ejercicio clínico; por lo tanto debemos de cuidar que no tenga la sombra de la duda o conflicto de intereses, por muy pequeño que sea el regalo al clínico de parte del representante médico en su afán por promocionar un medicamento, este ejercerá influencia sobre la decisión final (Steinbrook, 2008), cerca de 7,000 millones de dólares son “invertidos” por la industria farmacéutica anualmente en pequeños presentes para los médicos en su afán promocional, plumas, tazas, alimentos, comidas en restaurantes y otras bondades son repartidas en pequeñas dosis, incluso disfrazadas de educación médica continua, llegando a viajes internacionales para asistir a congresos (Steinbrook, 2009); la encuesta nacional llevada a cabo entre noviembre del 2003 y junio del 2004 en Estados Unidos exploró la relación entre la industria farmacéutica y los médicos; los resultados arrojaron que el 94% de los encuestados tenían algún tipo de relación con la industria, y en el 83% de los casos esta relación involucraba recibir alimentos en el lugar de trabajo y en el 78% recibían muestras médicas, aproximadamente el 35% recibió reembolso por gastos asociados a educación médica continua, el 28% recibió pagos por consultas, conferencias y reclutamiento para ensayos clínicos, notando la variabilidad en cuanto a la relación con la industria y la retribución con la especialidad ejercida (Campbell, y otros, 2007), sin duda los avances en la ciencia han rebasado cualquier expectativa de tratamiento, diagnóstico y prevención, por ende también los aspectos deontológicos y legales deben ser revisados y conciliados con estos avances sin olvidar que la razón de ser del médico es el paciente, su salud y su vida (Campbell, 2007), entendiendo esta última como vida con calidad; a la luz de esta premisa surgen códigos de conducta en los diferentes centros de atención en salud, cuyo objetivo es tratar de regular la tan ampliamente difundida promoción de los nuevos medicamentos disminuyendo el impacto de estos presentes en la toma de decisiones en la prescripción (Steinbrook, 2009); es incalculable el valor de los avances en la ciencia que impactan en el tratamiento farmacológico, sin embargo hay que ejercer una lectura crítica de esta información, para poder tomar decisiones adecuadas consensando tanto información proporcionada por la industria farmacéutica como por las autoridades sanitarias y que, finalmente, incidirán en el paciente resultando en un beneficio tangible en su salud.

Esto nos lleva a revisar constantemente la literatura científica, normativa y de alertas tanto nacionales como internacionales que nos permita integrar la in-

formación para la prescripción razonada y científica (Navarro & Senior, 2006) (Baird, 2005).

El paciente como usuario final de la prescripción

La industria farmacéutica “invierte” varios miles de millones de dólares para “informar” directamente al paciente sobre los beneficios de sus medicamentos, incluso entregando muestras del medicamento de forma gratuita (Donohue, Cevasco, & Rosenthal, 2007) (Steinbrook, 2009), el paciente asumiendo su autonomía puede exigir al médico el tratamiento que bajo esa información recibida considera es para él, esta situación tensa la relación médico-paciente haciéndola todavía más compleja, pero abre la oportunidad de educar al paciente en su enfermedad e invitarlo con lenguaje acorde a su nivel educativo a entender el proceso de su tratamiento (Urionabarrenetxea, 2001) (Comité Permanente de Médicos Europeos, 2003).

El paciente se ha transformado en usuario final de la industria farmacéutica no solamente con una persona enferma, sino como un voluntario sano en los estudios de investigación o un paciente recibiendo un medicamento en desarrollo o experimental, esta posición le permite de alguna manera conocer un poco más de la industria para poder opinar acerca de su percepción de la relación que existe entre el médico y la industria farmacéutica, a pesar de detectar el conflicto de intereses un grupo de 253 pacientes oncológicos de un centro de investigación de cáncer en Maryland, el 90% de ellos no mostró preocupación de que existiera conflicto de intereses entre los médicos y la industria en el estudio que participaban (Hampson, y otros, 2006).

Bibliografía

- Amgen (2015, 17 de julio). *Desarrollo de fármacos*. Obtenido de Amgen: <http://amgen.es>
- Angell, M. (22 de June de 2000). The Pharmaceutical Industry-To Whom Is It Accountable? *N Engl J Med*, 342(25), 1902-1904.
- Baird, J. K. (2005, 14 de abril). Effectiveness of Antimalarial Drugs. *N Engl J Med*, 352(15), 1565-1577.

- Boumil, M. M. (2013, 10 de enero). Off-Label Marketing and the First Amendment. *N Engl J Med*, 368(2), 103-105.
- Brandt, A. (2013). How AIDS invented global health. *N Engl J Med*, 368(23), 2149-2152.
- Campbell, E. G. (2007, 1 de noviembre). Doctors and Drug Companies-Scrutinizing Influential Relationships. *N Engl J Med*, 357(18), 1796-1797.
- Campbell, E. G., Gruen, R. L., Mountford, J., Miller, L. G., Cleary, P. D., & Blumenthal, D. (2007, 26 de abril). A National Survey of Physician-Industry Relationships. *N Engl J Med*, 356(17), 1742-1750.
- Carmona-de-la-Morena, J. (2012). Ética de la Prescripción. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 5(3), 149-150.
- Cofepris (2014, 20 de agosto). *Cofepris*. Recuperado el 22 de julio de 2015, de Atribuciones, funciones y características de la Cofepris: <http://www.cofepris.gob.mx>
- Comité Permanente de Médicos Europeos (2003, 30 de agosto). *Centro de Documentación de Bioética. Departamento de Humanidades Biomédicas*. Recuperado el 17 de julio de 2015, de La calidad de la prescripción: <http://www.unav.es/cdb/>
- Diputados, C. d. (2013, 1 de noviembre). Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica. *Diario Oficial de la Federación*.
- Donohue, J. M., Cevasco, M., & Rosenthal, M. B. (2007, 16 de agosto). A decade of Direct-to-Consumer Advertising of Prescription Drugs. *N Engl J Med*, 357(7), 673-681.
- Downing, N. S., Aminawung, J. A., Shah, N. D., Braunstein, J. B., Krumholz, H. M., & Ross, J. S. (2012, 14 de junio). Regulatory Review of Novel Therapeutics-Comparison of Three Regulatory Agencies. *N Engl J Med*, 366(24), 2284-2293.
- Drazen, J. M. (2012, 20 de septiembre). Believe the Data. *N Engl J Med*, 367(12), 1152-1153.
- Editorial (1997). Hacia un nuevo modelo de relación: médicos de familia/industria farmacéutica. *Aten Primaria*, 19, 334-336.
- Frenk, J., & Moon, S. (2013, 7 de marzo). Governance Challenge in Global Health. *N Engl J Med*, 368(10), 936-942.

- Fundación de Ciencias de la Salud (2014). Incentivos porvenientes de la Industria Farmacéutica y otros proveedores sanitarios. En F. Borrell, F. Carballo, F. Gadea, J. Gervas, D. Gracia, R. Gutiérrez-Martí, J. M. Solla, *Guías de Ética en la Práctica Médica*, pp. 105-113. Madrid: Ergon.
- Garber, A. M. (2006, 27 de julio). The price of Growth in the Medical-Device Industry. *N Engl J Med*, 355(4), 337-339.
- Glickman, S. W., McHutchison, J. G., Peterson, E. D., Cairns, C. B., Harrington, R. A., Califf, R. M., & Schulman, K. A. (2009, 19 de febrero). Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research. *N Engl J M*, 360(8), 816-823.
- Gostin, L. O., & Sridhar, D. (2014, 1 de mayo). Global Health an the Law. *N Engl J Med*, 370(18), 1732-1740.
- Greene, J. A., & Kesselheim, A. (2010, 25 de noviembre). Pharmaceutical Marketing and the New Social Media. *N Engl J Med*, 363(22), 2087-2089.
- Hampson, L. A., Agrawal, M., Joffe, S., Gross, C. P., Verter, J., & Emanuel, E. J. (2006, 30 de noviembre). Patients' Views on Financial Conflicts of Interest in Cancer Research Trials. *N Engl J Med*, 355(22), 2330-2337.
- Henriques, R. (2006). Bioética en la formación del profesional farmacéutico. *Revista Cubana de Farmacia*, 40(3).
- Herper, M. (2013, 22 de agosto). *Forbes*. Recuperado el 16 de julio de 2015, de Desarrollar un nuevo medicamento cuesta 5,000 mdd: <http://www.forbes.com.mx>
- Kesselheim, A. (2010, 4 de noviembre). Using Marketing-Exclusivity Incentives to Promote Pharmaceutical Innovation. *N Engl J Med*, 363(19), 1855-1862.
- Kesselheim, A. S., & Avorn, J. (2008, 17 de abril). Pharmaceutical Promotion to Physicians and First Amendment Rights. *N Engl J Med*, 358(16), 1727-1732.
- Kesselheim, A. S., Murtagh, L., & Mello, M. M. (2011, 13 de octubre). "Pay for Delay" Settlements of Disputes over Pharmaceutical Patents. *N Engl J Med*, 365(15), 1439-1445.
- Kesselheim, A. S., Robertson, C. T., Siri, K., Batra, P., & Franklin, J. M. (2013, 30 de mayo). Distribution of Industry Payments to Massachusetts Physicians. *N Engl J Med*, 368(22), 2049-2052.
- Manz, C., Ross, J. S., & Grande, D. (2014, 13 de noviembre). Marketing to Physicians in a Digital World. *N Engl J Med*, 371(20), 1857-1859.

- Martín-Moreno, A. (2001). Ética de la prescripción. Conflictos del médico con paciente, la entidad gestora y la industria farmacéutica. *Med Clin*, 116(8), 299-306.
- Mello, M. M., Clarridge, B. R., & Studdert, D. M. (2005, 26 de mayo). Academic Medical Centers' Standards for Clinical-Trial Agreements with Industry. *N Engl J Med*, 352(21), 2202-2210.
- Morris, L., & Taitsman, J. K. (2009, 17 de diciembre). The Agenda for Continuing Medical Education - Limiting Industry's Influence. *N Engl J Med*, 361(25), 2478-2482.
- Moya-Bernal, A. (2011). Ética de la prescripción. *Inf Ter Sist Nac Salud*, 35(2), 57-63.
- Navarro, V. J., & Senior, J. R. (2006, 16 de febrero). Drug-Related Hepatotoxicity. *N Engl J Med*, 354(7), 731-739.
- Organización Mundial de la Salud (2015, 20 de julio). OMS. Recuperado el 20 de julio de 2015, de Red Mundial de Alerta y Respuesta ante Brotes Epidémicos: <http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/es/>
- Organización Panamericana de la Salud (2013). Criterios éticos para la promoción, propaganda y publicidad de medicamentos. *Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica*, pp. 7-9. Washington, D.C.: Oficina Regional para las Américas.
- Steinbrook, R. (2006, 29 de junio). For Sale: Physicians' Prescribing Data. *N Engl J Med*, 354(26), 2745-2747.
- Steinbrook, R. (2008, 7 de agosto). Disclosure of Industry Payments to Physicians. *N Engl J Med*, 359(6), 559-561.
- Steinbrook, R. (2009, 21 de mayo). Controlling Conflict of Interest-Proposals from the Institute of Medicine. *N Engl J Med*, 360(21), 21-60.
- Steinbrook, R. (2009, 5 de febrero). Physician-Industry Relations-Will Fewer Gifts Make a Difference? *N Engl J Med*, 360(6), 557-559.
- Strom, B. L., Buyse, M., Hughes, J., & Knoppers, B. M. (2014, 27 de noviembre). Data Sharing, Year 1-Access To data from Industry-Sponsored Clinical Trials. *N Engl J Med*, 371(22), 2052-2054.
- Urionabarrenetxea, K. M. (2001, junio). Hacia un nuevo modelo de relación clínica. *Semergen*, 27(6), 291-296.

- Vedula, S. S., Bero, L., Scherer, R. W., & Dickersin, K. (2009, 12 de noviembre). Outcome Reporting in Industry-Sponsored Trials of Gabapentin for Off-Label Use. *N Engl J Med*, 361(20), 1963-1971.
- Viniegra-Velázquez, L. (2008). La Experiencia reflexiva y la educación. *Revista de Investigación Clínica*, 133-156.
- Viniegra-Velázquez, L. (2012). Las aptitudes para leer críticamente la información, prioridades ignoradas en la formación de los médicos. *Investigación en Educación Médica*, 1(4), 199-209.
- Waxman, H. A. (2005, 23 de junio). The Lessons of Vioxx - Drug Safety and Sales. *N Engl J Med*, 352(25), 2576-2578.
- Xunta de Galicia (2012). *Ética en la prescripción*. Santiago de Compostela: Kris-sola Diseño.

Bioequivalentes y biointercambiables

Sergio Alberto Viruete Cisneros
Karla Verónica Barrios Pérez

Introducción

Día con día los médicos establecen contacto directo con los pacientes, y tienen en sus manos la decisión del tratamiento para cada uno de ellos, sin embargo, la elección debe contemplar múltiples factores (disponibilidad, presentación, costo, vía de administración, seguridad y eficacia) haciendo de este quehacer una tarea no tan sencilla.

La audacia con la que cada médico elije la mejor opción depende de la experiencia y del conocimiento que tenga sobre el panorama actual de los medicamentos (materia prima, la industrialización, la calidad del producto, el devenir del medicamento, y del fármaco, una vez administrado al individuo, y su farmacodinamia) y la enfermedad (Fagiolino, Eiraldi, & Vázquez, 2005).

La sustitución de medicamentos en nuestro país, originales por genéricos, es un escenario de incertidumbre para los médicos y de temor para los pacientes motivo por el cual el tema de bioequivalentes y biointercambiables nos permitirá disponer de la evidencia científica para responder a: ¿Cuál es el desempeño farmacocinético y, especialmente, la biodisponibilidad de este medicamento sustitutivo (genérico) en relación al original? ¿Su equivalencia es real?, y brindar la seguridad a nuestros pacientes en el tratamiento que más beneficios les dé en todos los aspectos, incitando al profesional a que reúna las cualidades óptimas para realmente expandir el beneficio de la intercambiabilidad entre los consumidores (Fagiolino, Eiraldi, & Vázquez, 2005).

Quizá a lo largo del tiempo no se hayan transmitido, por error o simplificación, los conceptos científicos y técnicos relacionados con el significado y alcance

de los bioequivalentes y biointercambiables, sin embargo también los antagónicos intereses en juego de diferentes actores sociales complementan el cuadro de desconocimiento, enviando mensajes inexactos o parcialmente ciertos sobre las capacidades terapéuticas, económicas y políticas en favor de la intercambiabilidad, de las cuales se esgrimió la primera como argumento a utilizar en la regulación de un insumo sanitario como es el medicamento (Fagiolino, Eiraldi, & Vázquez, 2005).

El concepto de medicamento genérico demuestra la intercambiabilidad entre el medicamento genérico y el medicamento innovador (original) desde el punto de vista de la calidad, seguridad y eficacia basados en estudios de bioequivalencia, siempre y cuando estos medicamentos sean de extracción sintética (Genéricos, 2012).

Por su parte nos referimos a biointercambiables, biosimilares o medicamentos biotecnológicos (MBT) para definir a sustancias que son producidas desde una fuente biológica o extraída de ella y que requieren para su caracterización y determinación de calidad, de una combinación de pruebas fisicoquímicas y biológicas, conjuntamente con el proceso y control de la producción (Saavedra-S. & Quiñones-S., 2006).

La evidencia científica que soporta a los medicamentos genéricos o bioequivalentes son los estudios o ensayos de bioequivalencia, en los cuales se parte de la premisa de: Si demostramos que el principio activo tiene el mismo desempeño farmacocinético o equivalencia farmacocinética (velocidad y cantidad del fármaco activo que se absorbe y llega al tejido o área donde se produce su efecto) en el medicamento genérico que en el innovador, entonces podemos asumir que la misma equivalencia existirá en el plano farmacodinámico por lo que debemos considerarlos intercambiables y la evidencia de eficacia clínica y seguridad del innovador se aplica al genérico, no sucede así en los biotecnológicos, los cuales se abordaran detenidamente más adelante (Genéricos, 2012) (Di-Maio & Moreale, 2012) (García-Arieta, Hernández-García, & Avendaño-Solá, 2010).

Cuando un medicamento ha demostrado su bioequivalencia se considera equivalente terapéutico y puede ser prescrito con la misma garantía de seguridad y eficacia que el medicamento original (Di-Maio & Moreale, 2012) (Genéricos, 2012) reduciendo el costo del genérico al no requerir un largo proceso de ensayos como sucede con los medicamentos originales (Cristancho, Andia, Barbosa, & Watanabe, 2015).

Definiciones y diferencias

Biodisponibilidad: cantidad de fármaco que entra a la circulación sistémica a partir de una dosis administrada, contemplando su absorción, y la velocidad a la cual el fármaco aparece en la circulación sistémica. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se habla de “Bioequivalencia” cuando dos especialidades medicinales, siendo equivalentes o alternativas farmacéuticas, tienen biodisponibilidades que son semejantes después de la administración en la misma dosis molar, en tal grado, que pueda esperarse que sus efectos sean esencialmente los mismos (Di-Maio & Moreale, 2012).

Bioequivalencia: se entiende al estado que se logra cuando la extensión y velocidad de absorción no son estadísticamente diferentes de las del producto de referencia al ser administradas a la misma dosis molar (Central Drugs Standard Control Organization, Directorate General of Health Services, Ministry of Health & Family Welfare, Government of India, 2005). La NOM la define como a la relación entre dos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuando al ser administrados bajo condiciones similares producen biodisponibilidades semejantes (Diario Oficial de la Federación, 2013).

Biodisponibilidad: a la proporción de fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo (Diario Oficial de la Federación, 2013).

Medicamento innovador u original: medicamento que cuenta con la patente original a nivel mundial, de un proceso de investigación y que ha demostrado seguridad y eficacia mediante la realización de estudios clínicos fases I, II y III para la obtención del registro sanitario ante la Secretaría de Salud y fase IV o estudios pos-comercialización. Estos productos gozan de un período de exclusividad por estar protegidos por patente, la cual dura hasta 20 años (Montes de Oca-Rosas, Mijares-Torres, & Montes de Oca-Fernández, 2006).

Equivalente farmacéutico o bioequivalente: a la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y que cumple con especificaciones farmacopeicas u otros estándares internacionales. Los aditivos pueden ser diferentes que los del medicamento de referencia (Diario Oficial de la Federación, 2013)

(García-Arieta, Hernández-García, & Avendaño-Solá, 2010) (Cristancho, Andia, Barbosa, & Watanabe, 2015).

Biofármaco: sustancia también denominada biosimilar o medicamento biotecnológico que ha sido producida por biotecnología molecular, que tenga actividad farmacológica, que se identifique por sus propiedades físicas, químicas y biológicas y que reúna las condiciones para ser empleada como principio activo de un medicamento biotecnológico (Diario Oficial de la Federación, 2013) (Espinoza-Morales, & otros, 2012).

Equivalente terapéutico: son fármacos con la misma sustancia activa y clínicamente muestra la misma eficacia y seguridad (Central Drugs Standard Control Organization, Directorate General of Health Services, Ministry of Health & Family Welfare, Government of India, 2005).

Equivalente farmacéutico: son fármacos con la cantidad idéntica del ingrediente activo del fármaco (misma sal, ester), la misma forma de dosificación, pero no necesariamente los mismos ingredientes inactivos (Central Drugs Standard Control Organization, Directorate General of Health Services, Ministry of Health & Family Welfare, Government of India, 2005).

Este último término puede conllevar a confusiones debido a que dos productos comercializados por diferentes concesionarios, que contienen mismos ingredientes activos deben demostrarse que son terapéuticamente equivalentes entre sí con el fin de ser considerados intercambiables (Central Drugs Standard Control Organization, Directorate General of Health Services, Ministry of Health & Family Welfare, Government of India, 2005). Sin embargo, dos medicamentos son equivalentes farmacéuticos si contienen el(los) mismo(s) principio(s) activo(s) en similar forma farmacéutica (comprimido, cápsula, ampolla, etcétera) para la misma vía de administración y cumplen con los requisitos establecidos en la farmacopea (identidad, potencia, pureza, uniformidad de contenido, velocidad de disolución, etcétera). La equivalencia farmacéutica no implica necesariamente Bioequivalencia ya que diferencias en los excipientes o el proceso de fabricación, o ambos, pueden determinar que productos equivalentes desde el punto de vista farmacéutico difieran en cuanto a la absorción (ART).

Medicamentos bioequivalentes

El origen de los medicamentos innovadores proviene de una serie de procesos (*in vitro* y clínicos) para la generación de su molécula y validación tanto de utilidad como de su seguridad clínica que implican gastos y riesgos, mismos que son absorbidos por la compañía que desarrolló el producto, situación por la que al lograr desarrollar un medicamento original o innovador se hace acreedora de una patente de invención (período de comercialización protegido) que le permite comercializarlo durante un lapso más o menos prolongado (aproximadamente 20 años) (Di-Maio & Moreale, 2012).

La eficiencia de los medicamentos originales depende de diversos factores, que son la demostración de eficacia y seguridad, demostrada mediante estudios clínicos en fase I, II y III, la calidad de las materias primas que se utilizan para su elaboración, el aseguramiento de la calidad en su elaboración mediante el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación, mientras para aquellos productos diferentes al innovador (genérico) requerirán la demostración de que el medicamento es intercambiable, esto es que en la prescripción y uso se podrán intercambiar los medicamentos sin necesidad de ajustar dosis y con la certeza de que la eficacia del producto está garantizada (Montes de Oca-Rosas, Mijares-Torres, & Montes de Oca-Fernández, 2006) (Laosa, Guerra, López-Durán, Mosquera, & Frías, 2009).

Durante el tiempo de comercialización, protegido por una patente, el medicamento en uso clínico se ha enriquecido con un caudal de información sobre seguridad y eficacia pos-mercadeo (farmacovigilancia) que es imposible de reproducir experimentalmente (Di-Maio & Moreale, 2012) y lo cual incrementa el conocimiento sobre seguridad del mismo y da el panorama más explícito del comportamiento de la molécula que contiene.

La Organización Mundial del Comercio tiene la obligación de respetar las patentes comerciales de inventos, como es el caso de los medicamentos innovadores entre los países incorporados ella. Esta obligación se acrecienta por la existencia de tratados comerciales con aquellos países desde donde proceden los productos patentados. Así, la salida al mercado de productos similares o copias está vedada, hasta que la licencia otorgada al innovador termine (Saavedra-S. & Quiñones-S., 2006).

Una vez caducadas las patentes y comprobadas las virtudes terapéuticas del producto en cuanto a efectividad y seguridad, se generan nuevos intereses de parte de las empresas farmacéuticas para comercializar medicamentos similares al original con el objetivo de reducir los costos de tratamientos teniendo las autoridades sanitarias la libertad de permitir el registro de similares del original y aprobar su salida al mercado, exigiéndole al fabricante antecedentes bibliográficos acerca de la droga original y resultados analíticos que avalen la calidad del producto, investigación clínica que se lleva a cabo mediante un estudio de Bioequivalencia; además, inspeccionan sus instalaciones y revisan el etiquetado (Di-Maio y Moreale, 2012) (Saavedra-S. y Quiñones-S., 2006).

Fundamentos de bioequivalencia

Los estudios de bioequivalencia son ensayos que se realizan en seres humanos, generalmente voluntarios sanos, realizados bajo condiciones estandarizadas, en donde se cuantifica la concentración del principio activo en función del tiempo y si aplica, de su(s) metabolito(s) en sangre, plasma, suero, orina u otro fluido biológico de importancia (matriz biológica) que refleje la absorción y eliminación del principio activo del cuerpo humano, respectivamente.

El propósito de este estudio es comparar la biodisponibilidad del producto de prueba con la biodisponibilidad de un producto de referencia bajo idénticas condiciones de estudio: dosis, vía de administración, alimentación, actividad física, horarios, etc. (Ministerio de Salud, 2005).

En una prueba de bioequivalencia se comparan dos productos, que comúnmente se denominan: Test y Referencia (Fagiolino, Eiraldi, & Vázquez, 2005). Entre ambos existirán dos variables comparativas determinantes que son el área bajo la curva de concentraciones a lo largo del tiempo (ABC) y concentración máxima experimental ($C_{m\acute{a}x}$) para cada medicamento mediante los cuales se construirán intervalos de confianza que se esperara sean del 90% para el cociente de medias poblacionales Test/Referencia, y un intervalo de aceptación que se encuentre entre 0.8-1.25 (Fagiolino, Eiraldi, & Vázquez, 2005) (García-Arieta, Hernández-García, & Avendaño-Solá, 2010) (Diario Oficial de la Federación, 2013).

Definiéndose bioequivalencia cuando se logra que los fármacos difieran en menos del 20% en su biodisponibilidad entre sí suponiendo ausencia de riesgo

clínico frente a tratamientos que utilizas en ambos medicamentos en las mismas posologías (Fagiolino, Eiraldi, & Vázquez, 2005).

Existen características independientes de cada una de las formulaciones pretendientes a ser intercambiables que favorecerán el cumplimiento de dicha premisa y cifras como lo es la capacidad de solubilidad, de permeabilidad, de disociación, de unión a proteínas, entre otras, todas ellas son determinantes farmacológicas de biodisponibilidad de un fármaco.

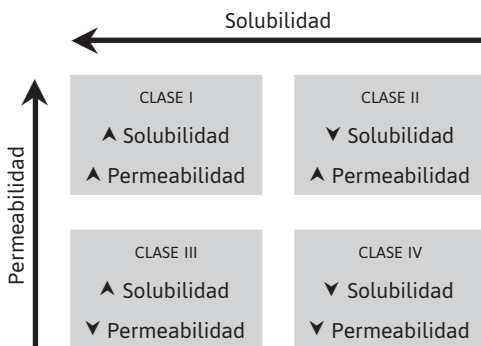
Por ejemplo, si existiera una mayor biodisponibilidad aumentaría la depuración al incrementarse transitoriamente la concentración, haciendo que definitivamente no se aumenten los niveles plasmáticos del fármaco o se produzca en menor extensión. El resultado de un estudio en estas condiciones podría expresar una menor exposición relativa (menor al 20%) que la verdadera diferencia entre las biodisponibilidades de los productos Test y Referencia (quizás bastante mayor al 20%). Dado que estos casos no entrañarían un riesgo terapéutico, no se han propuesto acciones correctivas en los protocolos de estudios o en los márgenes de aceptación de la bioequivalencia. Aquí queda tácitamente asumido que la equivalencia terapéutica es más relevante que la equivalencia de biodisponibilidad a la hora de discernir sobre la intercambiabilidad (Fagiolino, Eiraldi, & Vázquez, 2005) (García-Arieta, Hernández-García, & Avendaño-Solá, 2010).

Resulta complejo poder comparar con exactitud la biodisponibilidad entre dos fármacos primeramente porque salvo que sea el mismo las exposiciones en la sangre (método utilizado) no expresarían inequívocamente la real diferencia existente entre ambos debido a que la enorme mayoría de los sitios de acción farmacológica se localizan en el espacio extra-vascular, compartimento donde no realizamos mediciones (Fagiolino, Eiraldi, & Vázquez, 2005). Este grado de imprecisión es el motivo de caracterizar cada vez más a las moléculas administradas con el fin de predecir su comportamiento de distribución y transformación.

En agosto de 2000 la FDA publica el documento “Excepción de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo* para formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata” que se basa en la clasificación biofarmacéutica estratificando a los principios activos en cuatro categorías de acuerdo con su solubilidad y permeabilidad, de la siguiente manera: Clase 1 (alta solubilidad y alta permeabilidad), Clase 2 (baja solubilidad y alta permeabilidad), Clase 3 (alta so-

lubilidad y baja permeabilidad) y Clase 4 (baja solubilidad y baja permeabilidad) (Di-Maio & Moreale, 2012).

Figura 1. Clasificación biofarmacéutica



Estudios de bioequivalencia

Para que un producto demuestre ser bioequivalente con el innovador es necesario conocer su biodisponibilidad, la cual se somete a estudio mediante estudios de bioequivalencia.

Los estudios de bioequivalencia son estudios o ensayos clínicos aleatorizados, controlados y multicéntricos diseñados para medir la eficacia clínica de un medicamento en pacientes enfermos para la cual están indicados (Di-Maio & Moreale, 2012). Este tipo de estudios puede ser realizado *in vivo* (bioequivalencia) o *in vitro* (perfil de disolución) y existe una lista prioritaria de aquellos medicamentos que deben demostrar su intercambiabilidad por uno u otro subtipo de estudio.

En nuestro país, la responsabilidad de determinar el tipo de prueba a que deberán someterse los medicamentos le corresponde al Consejo de Salubridad General, quien ha integrado al “Grupo de expertos en pruebas de intercambiabilidad para medicamentos genéricos intercambiables”, el cual, para determinar si un medicamento deberá ser sometido a una prueba bioequivalencia, seguirá los siguientes criterios: 1. Forma farmacéutica. 2. Margen terapéutico estrecho. 3. Grupo terapéutico. 4. Características farmacocinéticas. 5. Características fisicoquímicas (Montes de Oca-Rosas, Mijares-Torres, & Montes de Oca-Fernández, 2006).

Los estudios *in vivo* o de biodisponibilidad tienen por objeto demostrar que el medicamento genérico posee un aceptable grado de similitud con el original, presentando un comportamiento farmacocinético tan semejante que se puede asumir que son intercambiables (Di-Maio & Moreale, 2012). Este tipo de estudio (*in vivo*) consiste en determinar la proporción del fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento (ABC) y el tiempo que requiere para hacerlo ($C_{m\acute{a}x}$), realizándose generalmente en voluntarios sanos (por lo que son considerados estudios fase II) y deben ejecutarse en unidades médicas y analíticas autorizadas (Saavedra-S. & Quiñones-S., 2006).

Por su parte un estudio *in vitro* o estudio de perfil de disolución consiste en determinar experimentalmente la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica (Saavedra-S. & Quiñones-S., 2006).

En Estados Unidos y en Europa existe la posibilidad de solicitar, para un número limitado de medicamentos, autorizaciones de productos genéricos basadas en la demostración de la equivalencia mediante pruebas *in vitro* (bioexención), pero la metodología de estas pruebas es más exigente que la de los habituales controles de calidad y el sistema continua siendo excepcional, de manera que la autorización de medicamentos genéricos descansa en la demostración de la bioequivalencia mediante estudios de biodisponibilidad comparada *in vivo* (Lao-sa, Guerra, López-Durán, Mosquera, & Frías, 2009).

El planteamiento de un estudio de Bioequivalencia requiere contemplar múltiples características como el tipo de diseño que incluya la pregunta científica a responder, la naturaleza de la referencia, la forma de evaluar la dosificación, considerar la relación riesgo-beneficio de pruebas en humanos mediante la aprobación del protocolo por un Comité Ético y el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas (GCP) y de las buenas prácticas de laboratorio (GLP), contar con el suficiente número de voluntarios seleccionados al azar para asegurar que el estudio es capaz de demostrar diferencias significativas mediante un método analítico así como la capacidad de disponer de evaluaciones medicas de los voluntarios antes, durante y después del estudio.

Generalmente se realiza un estudio cruzado, es decir, que todos los voluntarios reciben tanto el producto de referencia como el genérico con un “período de lavado” entre ambos, generalmente consiste en 5 vidas medias del fármaco

administrado, siempre en un ambiente de condiciones estandarizadas del estudio (por ejemplo, composición y horario de las comidas), cuantificaciones séricas establecidas y estratégicas, debiéndose registrar todos los eventos adversos que se presenten (Genéricos, 2012), y cuando el medicamento de prueba contenga más de un fármaco de efecto sistémico, se deberá realizar la prueba de intercambiabilidad para cada uno de ellos, según normas mexicanas (Diario Oficial de la Federación, 2013).

La selección del número de sujetos y sus características son parte fundamental del estudio y la veracidad de este, ya que el tamaño muestral de los ensayos de bioequivalencia es el principal factor del que depende la probabilidad de concluir erróneamente que dos formulaciones no son bioequivalentes (Di-Maio & Moreale, 2012).

El número de sujetos utilizados, como ya se mencionó, debe ser estadísticamente significativo y está determinado por diversos factores, generalmente se calcula a partir de la variabilidad interindividual descrita para los principales parámetros de evaluación de la biodisponibilidad (ABC y $C_{máx}$) que se puede obtener a partir de estudios piloto (varianza error), de ensayos clínicos previos o de datos disponibles en la literatura científica (Di-Maio & Moreale, 2012) (Central Drugs Standard Control Organization, Directorate General of Health Services, Ministry of Health & Family Welfare, Government of India, 2005). Finalmente, el número mínimo de sujetos no puede ser menos de 16 a menos que existan razones éticas, mientras según la EMEA los sujetos deben tener 18 años de edad o más y preferiblemente tener un índice de masa corporal entre 18.5 y 30 kg/m², y nunca podrán ser menos de 12 sujetos (Committee for Medical Products for Human use (CHMP), 2010).

Por regla general, cuanto mayor es la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos es necesario un mayor número de participantes.

En estos estudios no se permite la sustitución o reemplazo de sujetos de investigación y estos no deberán tener algún tipo de relación subordinada entre los sujetos de investigación y los investigadores, así mismo el sujeto de investigación sólo podrá participar en un estudio cada 3 meses o en menos de 4 estudios al año, regulando esta participación a través del programa de sujetos de investigación de la Cofepris (Diario Oficial de la Federación, 2013).

Según normas mexicanas la forma de adquirir el medicamento de referencia que será administrado es en su envase original y con copia de la factura de compra ya sea por el patrocinador o el tercero autorizado, lo cual da la seguridad de que no exista forma de manipular el medicamento de referencia en beneficio de la equivalencia (Diario Oficial de la Federación, 2013).

La decisión de la forma de dosificación se determina con la ayuda de ciertos criterios mencionados en las guías. En general es suficiente llevar a cabo estudios de dosis única. Sin embargo, existen estudios donde son necesarias dosis múltiples para asegurar que el estado estacionario se ha alcanzado, los cuales suponen la necesidad de tomar como mínimo tres muestras en $C_{mín}$ antes del intervalo de tiempo en el cual se va a estudiar la bioequivalencia (Diario Oficial de la Federación, 2013).

Si el sujeto de investigación presenta vómito en un período de tiempo comprendido entre 0 y 2 veces el $T_{máx}$, mediana del valor obtenido en el período del tratamiento o del sujeto en el período del tratamiento, deberá ser retirado del estudio y eliminado del análisis estadístico (Central Drugs Standard Control Organization, Directorate General of Health Services, Ministry of Health & Family Welfare, Government of India, 2005) (Diario Oficial de la Federación, 2013).

Existen condiciones específicas para las cuales no es requerido un estudio de bioequivalencia como cuando el nuevo fármaco será administrado de forma parenteral, cuando es una solución de uso oral con excipientes que se sabe no afectan el tránsito ni la absorción gastrointestinal, cuando es un gas o en soluciones acuosas para oído u ojo con las mismas concentraciones y excipientes (Diario Oficial de la Federación, 2013).

Los estudios de bioequivalencia generalmente podrán realizarse mediante un diseño cruzado (ya mencionado), cuando esto no sea posible pueden elegirse otros diseños cuyo empleo debe justificarse en el protocolo (Central Drugs Standard Control Organization, Directorate General of Health Services, Ministry of Health & Family Welfare, Government of India, 2005).

Tipos de diseño de estudio de bioequivalencia:

1. Los diseños cruzados o paralelos con muestreo truncado a un mínimo de 72 horas para fármacos con vida media larga.
2. Los diseños replicados para fármacos de alta variabilidad (CV% intrasujeto mayor o igual al 30%).

3. Diseños de William para comparar más de dos formulaciones.
4. Diseños para realizar el estudio de bioequivalencia en más de una etapa.
5. Diseños a dosis múltiple hasta alcanzar el estado estacionario.

Los métodos validados para evaluar la equivalencia de medicamentos son muchos y dependerá de la experiencia y del más acorde según el fármaco (Central Drugs Standard Control Organization, Directorate General of Health Services, Ministry of Health & Family Welfare, Government of India, 2005):

1. Estudios comparativos de biodisponibilidad (bioequivalencia)
2. Estudios farmacodinámicos comparativos
3. Ensayos clínicos comparativos
4. Pruebas de disolución *in vitro*

Estos últimos, menos frecuentes, son ideales para aprobar productos de liberación modificada donde el diseño debe asegurar que lo que dice la etiqueta es real, donde no existen diferencias entre la referencia y el producto de liberación modificada cuando se alcanza una dosis constante.

En cada uno de los métodos dependiendo del estudio más acorde se requerirá un diseño, conducta y forma de evolución diferente (Central Drugs Standard Control Organization, Directorate General of Health Services, Ministry of Health & Family Welfare, Government of India, 2005).

Durante la realización del estudio las variables que se pueden analizar son inmensas, sin embargo y debido a los criterios básicos de intercambiabilidad los parámetros farmacocinéticos universalmente utilizados en los estudios de bioequivalencia se dividen en primarios (Área Bajo la Curva o ABC y Concentración Máxima o $C_{m\acute{a}x}$) y secundarios (Tiempo Máximo o $T_{m\acute{a}x}$ y constante de eliminación o K_e) (García-Arieta, Hernández-García, & Avendaño-Solá, 2010).

Su cálculo se realiza a través de la matriz biológica fácilmente accesible para medir las concentraciones del fármaco, ya que no suele ser posible medirlas en el lugar de acción.

El ABC (concentración-tiempo) nos informa sobre la cantidad de fármaco que se absorbe y pasa a la circulación sistémica para que pueda ejercer su acción. La $C_{m\acute{a}x}$ (concentración máxima) es un indicador de la velocidad de absorción y $T_{m\acute{a}x}$ es el tiempo en que logra alcanzarse la $C_{m\acute{a}x}$, ambos se obtienen direc-

tamente de las concentraciones plasmáticas y reflejan la velocidad con la que el fármaco puede ser utilizado por el organismo (Di-Maio & Moreale, 2012) (Laosa, Guerra, López-Durán, Mosquera, & Frías, 2009).

La condición para que el similar sea considerado bioequivalente al original es que logre demostrar con una confianza del 90%, que el cociente T/R de medias de ABC y $C_{m\acute{a}x}$ se ubique entre 0.8 y 1.25. El medicamento T debe además registrar similar $T_{m\acute{a}x}$ que el R (Di-Maio & Moreale, 2012).

De acuerdo con estas normas de consenso (EMEA, FDA), se considera que dos formulaciones son bioequivalentes cuando la diferencia en la velocidad y la magnitud de la absorción entre ellas es inferior al 20% (diferencias medias entre formulaciones comprendidas entre 0.8 y 1.2), en términos del intervalo de confianza (IC 90%) para la proporción entre las medias de las dos formulaciones comparadas ($AUC_{test} / AUC_{Referencia}$ y $C_{m\acute{a}x}_{test} / C_{m\acute{a}x}_{Referencia}$). Esto viene a significar que el 90% de la población está incluida dentro de los límites del intervalo, que debe ser menor de 20% (Laosa, Guerra, López-Durán, Mosquera, & Frías, 2009) (Di-Maio & Moreale, 2012) (García-Arieta, Hernández-García, & Avendaño-Solá, 2010).

En la cotidianidad esta diferencia suele ser mucho menor, (aproximadamente 5%) siendo aceptado por las agencias reguladoras como control de calidad de fabricación, entre los diferentes lotes de fabricación de un medicamento. La aceptabilidad de esta diferencia del 20% en las concentraciones del fármaco activo en sangre, es debido a contemplar la variabilidad permitida la composición de los lotes galénicos, de circunstancias ambientales y particulares de los pacientes, demostrando que no posee relevancia desde el punto de vista clínico para la inmensa mayoría de los fármacos (Laosa, Guerra, López-Durán, Mosquera, & Frías, 2009) (Di-Maio & Moreale, 2012).

El estudio estadístico se realiza mediante el ANalysis Of VAriance (ANOVA) permite identificar en qué magnitud contribuyen los factores secuencia, período, tratamiento y variabilidad interindividual al resultado final del estudio y si alguno de ellos incide de forma decisiva en la obtención de una conclusión. El ANOVA informa si existe diferencia estadísticamente significativa entre los factores mencionados, pero no la magnitud ni del sentido de las diferencias (Di-Maio & Moreale, 2012). Siendo este sistema de análisis en la actualidad el mayor representante de conclusiones de bioequivalencia.

En México todos los documentos y registros derivados del estudio deben resguardarse por el Tercero Autorizado durante 5 años a partir de la conclusión del informe final del estudio, evitando su alteración o deterioro (Diario Oficial de la Federación, 2013).

Criterios de intercambiabilidad: (Saavedra-S. & Quiñones-S., 2006)

1. Equivalencia farmacológica
2. Evidencia clínica que sostenga la intercambiabilidad terapéutica
3. Estudios de costo/disponibilidad
4. Completo proceso de evaluación (ej. Comités terapéuticos y de Farmacia)
5. Monitoreo regular de egresos de pacientes
6. Análisis de las respuestas variables

Estudio de biointercambiables

Los medicamentos de origen biológico también llamados biotecnológicos poseen una complejidad intrínseca a diferencia de los medicamentos convencionales considerados moléculas pequeñas. Se definen como sustancias producidas desde una fuente biológica o extraída de ella y que requieren para su caracterización y determinación de calidad, de una combinación de pruebas fisicoquímicas y biológicas, conjuntamente con el proceso y control de la producción. Ejemplos de biofármacos son las citoquinas, hormonas, anticuerpos y vacunas.

En la mayoría de los casos, estos biofármacos son proteínas recombinantes cuya calidad y homogeneidad dependen del proceso de producción por la célula hospedera y de los procesos de purificación y formulación, por lo que no existe posibilidad de equivalencia absoluta entre los originales y sus medicamentos biotecnológicos, existiendo numerosos argumentos que hacen la aprobación de este tipo de medicamentos biosimilares mucho más complicada requiriendo para su aprobación además de los estudios farmacocinéticos, de pruebas adicionales analíticas, preclínicas y clínicas (Saavedra-S. & Quiñones-S., 2006) (Espinoza-Morales, y otros, 2012).

Los biofármacos son obtenidos generalmente de un cultivo celular de miles de litros, con reactivos de origen biológico que constituyen una posible fuente de contaminación viral que requieren un control más estricto en cuanto a los aspectos de seguridad viral o microbiológica, a diferencia de los reactivos sintéticos

utilizados en bioequivalentes y todos los beneficios contrarios que estos proporcionan (Saavedra-S. & Quiñones-S., 2006).

Los biocomparables al ser productos proteicos no pueden someterse a tratamientos tan estrictos como los de síntesis química y los procesos de purificación consisten en filtraciones y cromatografías para mantener la integridad de la proteína (Saavedra-S. & Quiñones-S., 2006).

Los estudios de biocomparabilidad en biosimilares representan grandes retos, debido a que la relación entre la farmacodinamia y el efecto clínico de los biofármacos no es clara hoy en día, los biofármacos tienen múltiples blancos de acción, los ensayos para biofármacos son pocos, a menudo ambiguos y difíciles de llevar a cabo y, finalmente, los marcadores de eficacia de estos biofármacos no son muy claros (Saavedra-S. & Quiñones-S., 2006).

La inmunogenicidad es una de las grandes preocupaciones en fármacos biosimilares, dado que especies alteradas conformacionalmente o pequeñas impurezas del proceso pueden conducir a una respuesta inmune que puede producir un efecto inhibitorio en la acción del medicamento o una respuesta alérgica. Un caso relevante al respecto ha sido el de Eprex, que corresponde a eritropoyetina α , la que ha sido asociada a una aplasia de glóbulos rojos junto con producción de anticuerpos neutralizantes de eritropoyetina, lo que a su vez parece estar relacionado con los cambios de formulación. Hoy en día, lamentablemente, no existe un modelo animal validado para evaluar la inmunogenicidad de proteínas, motivo por el cual, la seguridad inmunológica debe ser probada en estudios clínicos y vigilancia pos-mercado (Saavedra-S. & Quiñones-S., 2006).

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPMs) son un claro ejemplo de biosimilares, las cuales exhiben diferentes cualidades fisicoquímicas (pesos moleculares y estructuras) que son determinadas por el proceso de manufactura que se utiliza. La enoxaparina, por ejemplo, es preparada por un proceso de bencilación más hidrólisis en medio alcalino de la heparina no fraccionada (HNF). Otras HBPMs (dalteparina, nadroparina, tinzaparina y parnaparina) obtenidas mediante otros procedimientos, exhiben otras estructuras específicas que serían la causa de sus propios perfiles bioquímicos y farmacológicos (Saavedra-S. & Quiñones-S., 2006). Otro caso particular lo constituyen los anticuerpos monoclonales, en los que su variabilidad puede estar dada por sus niveles de glucosilación, formación de puentes disulfuros alternativos, desamidaciones y formación de residuos

isoaspartilos, oxidaciones de metionina, ciclación de residuos de glutamina amino-terminales e hidrólisis parcial de residuos de lisina en el carboxilo-terminal (Saavedra-S. & Quiñones-S., 2006).

Debido a que desde el 2004 ha comenzado a expirar la patente de diversos biotecnológicos la EMEA ha creado recientemente el Biosimilar Working Party, que es un grupo que está trabajando en guías específicas de productos sobre requerimientos de estudios clínicos para los fármacos biosimilares. Actualmente, hay borradores definidos para insulina, hormona de crecimiento, eritropoyetina y factor estimulador de colonias de granulocitos, y se encuentra en preparación la de interferón alfa (Saavedra-S. & Quiñones-S., 2006). Es importante enfatizar que, en la Unión Europea, del 2006 al 2010 se registraron y aprobaron 14 MBC (Espinosa-Morales, y otros, 2012).

Actualmente esta es la situación que se vive en el mundo y particularmente en nuestro país siendo declarado por Cofepris que el 35% de las solicitudes de nuevos registros de sustancias innovadoras se relacionan a procesos biotecnológicos, esto muy probablemente debido a que partir del 2004, el interferón alfa, la insulina recombinante y la hormona del crecimiento perdieron su patente a nivel mundial (Saavedra-S. & Quiñones-S., 2006) (Miranda Rivera, 2012) (Espinosa-Morales, y otros, 2012).

Normatividad en el mundo

A nivel mundial la regulación de fabricación y venta de medicamentos es un tema de interés específico para múltiples organizaciones desde la FDA de Estados Unidos de América, la CDSCO en la India, la European Medicines Agency y en México la NOM-177 de la Secretaría de Salud.

La biodisponibilidad y la bioequivalencia son las formas de evaluar la equivalencia terapéutica por diferentes métodos entre fármacos con la misma sustancia activa. El objetivo concordante entre ellas es asegurar la uniformidad de estándares de calidad y seguridad de productos farmacéuticos que tienen diferentes marcas por empresas diferentes, pero con un mismo principio activo y objetivo terapéutico.

A lo largo de la historia los fármacos genéricos hasta finales de los años sesenta se habían comercializado sin un estudio de bioequivalencia, lo cual conllevaba

a evidenciar problemas de seguridad y eficacia con genéricos de Digoxina, Feni-toína, antidepressivos tricíclicos y antidiabéticos orales principalmente (Di-Maio & Moreale, 2012) (Laosa, Guerra, López-Durán, Mosquera, & Frías, 2009).

A partir de los problemas reportados la Food and Drug Administration (FDA) comenzó con su política de intercambiabilidad en el año 1984 y, por ejemplo, España aprobó la ley del medicamento sólo en 1992. En estas se estableció la necesidad de la comparación farmacocinética para la demostración de la bioequivalencia entre dos formulaciones de un mismo principio activo, basado en la cantidad total de fármaco absorbido, medido como el Área Bajo la Curva (ABC) de las concentraciones del fármaco frente al tiempo y en la velocidad de absorción, medida como la Concentración máxima (C_{máx}). Fue a principios de los años noventa cuando se establecieron los parámetros que actualmente se siguen utilizando para establecer bioequivalencia (Di-Maio & Moreale, 2012) (Administration, 2014).

En 1996 la OMS define “Biodisponibilidad como la cantidad y velocidad con las que el principio activo contenido en una forma farmacéutica alcanza la circulación sistémica, determinadas mediante la curva concentración/tiempo o la excreción urinaria”. Dos medicamentos de acción sistémica presentan igual biodisponibilidad cuando al ser administrados a un mismo individuo logran la absorción del fármaco en igual extensión y velocidad en el sitio de acción o en un fluido biológico (desde el cual tiene acceso a su sitio de acción) (Di-Maio & Moreale, 2012).

Las agencias de aprobación de medicamentos más desarrolladas del mundo, la FDA (Food and Drug Administration), la EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) y la OMS, han emitido numerosas declaraciones y guías de orientación para la aprobación de la intercambiabilidad terapéutica, tanto para sus propios países como para los países con menor desarrollo farmacológico (Saavedra-S. & Quiñones-S., 2006).

Se destacan dentro de las normativas que los estudios de bioequivalencia son estudios de investigación “*in vivo*” en seres humanos y por tanto deben cumplir las disposiciones vigentes en nuestro país: Decreto N°189/998 (incorpora al Derecho interno la Resolución MERCOSUR GMC 129/96: “Reglamento de Buenas Prácticas de Investigación en Farmacología Clínica”), Decreto N°12/007 (Anexo I: “Protocolos para el estudio de equivalencia biofarmacéutica *in vivo*”) y el

Decreto N°379/008 (aspectos éticos sobre Investigación en Seres Humanos). El Decreto N°261/009 (realización de todos los estudios de biodisponibilidad comparativa y/o bioequivalencia *in vivo* de medicamentos en nuestro país), el Decreto N°369/010 (aprobación de las Referencias para la realización de Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos) y el Decreto N°97/011 (nuevo período de transición-cronograma operativo) reglamentan aspectos específicos sobre los estudios de bioequivalencia (Di-Maio & Moreale, 2012).

En México se debe establecer la intercambialidad de manera científica a través de pruebas que demuestren la equivalencia, ya sea mediante pruebas de biodisponibilidad, bioequivalencia o comparación de perfiles de disolución contemplados por autoridades mexicanas.

La forma de lograr demostrar equivalencia entre fármacos en México de manera científica y técnica, así como con calidad y en apego a la regulación, es mediante Terceros Autorizados específicamente para este propósito, que sean capaces de demostrar su competencia técnica y cumpliendo las normativas. Su ejercicio se apega a estudios en población mexicana.

Para cuestiones mexicanas existen guías de criterios para los medicamentos que serán considerados como de referencia disponibles en: <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Registros%20Sanitarios/RegistroSanitarioMedicamentos.aspx>.

Por su parte históricamente los productos biológicos han sido mezclas complejas de diferentes especies moleculares, con una heterogeneidad intrínseca capaz de afectar la eficacia terapéutica impidiéndoles ser completamente caracterizados por métodos fisicoquímicos o bioensayos. Por lo que su actividad biológica no está muy bien definida, por ejemplo, diferencias en el grado de glucosilación entre eritropoyetinas α y β parecen ser, al menos parcialmente, responsables de las diferencias observadas en su actividad biológica. Por lo tanto, los medicamentos biosimilares no son comparables *per se* a los innovadores desde el punto de vista de la seguridad y eficacia (Saavedra-S. & Quiñones-S., 2006).

Hasta la fecha en el mundo no existen genéricos intercambiables de biofármacos, ya que los biosimilares que se ofrecen, tienen diferente composición química que el innovador, puesto que han sido preparados en forma diferente y que, por lo tanto, se debe decidir la intercambiabilidad de estos sobre la base de estudios clínicos y no clínicos apropiados que demuestren seguridad y eficacia (Saavedra-S.

& Quiñones-S., 2006). Para tales demostraciones se han ido unificando opiniones por las diversas agencias regulatorias como la EMA y la FDA, y la Organización Mundial de la Salud sobre la caracterización fisicoquímica, eficacia clínica, seguridad e inmunogenicidad, así como farmacovigilancia. En lo que compete a México fue el primer país en América Latina en tener una norma regulatoria sobre MBC (2006) que condujo a la publicación en 2009 de un decreto por el que se adiciona el artículo 222 Bis a la Ley General de Salud, contando hasta la fecha el siguiente marco regulatorio en lo que respecta a Biofármacos: 1. Ley General de Salud: artículo 222 (7 de mayo de 1997); 2. Reglamento de Insumos para la Salud: artículos 87 y 167 (4 de febrero de 1998); 3. Adición a la Ley General de Salud: artículo 222 Bis (11 de junio del 2009); 4. Reforma a la Ley General de Salud (marco general para medicamentos biotecnológicos y biocomparables; 19 de octubre del 2011); 5. Reglamento de moléculas nuevas (febrero del 2012); y 6. Norma de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012. Cabe mencionar que, sobre la base de la más reciente legislación mexicana, la autoridad regulatoria no ha otorgado reconocimiento alguno a un medicamento biotecnológico innovador (Espinosa-Morales, y otros, 2012).

Panorama actual

Un problema que el médico enfrenta a diario en la práctica asistencial, es la sustitución de medicamentos originales por medicamentos genéricos. Esta modalidad está promovida por las instituciones de salud dado que los beneficios económicos inciden contundentemente en la atención médica.

La principal preocupación de las autoridades sanitarias es el riesgo que supondría para el paciente la aceptación errónea de que un producto es bioequivalente cuando en realidad no lo es. Por este motivo, solamente se deben utilizar procedimientos estadísticos en los que este riesgo no excede del 5% aceptable. El riesgo de que no podamos concluir que dos formulaciones son bioequivalentes, cuando en realidad lo son, es menos preocupante por lo que se suele considerar el 20% (Di-Maio & Moreale, 2012).

En materia de medicamentos genéricos (GI's) México va a la vanguardia de América Latina, estando en el desarrollo de estos medicamentos al mismo nivel que los países desarrollados. A pesar que el mercado mundial de genéricos (GI's)

crece aproximadamente 11% al año existe una tendencia comúnmente verificable en Latinoamérica que asocia los medicamentos genéricos con medicamentos de baja calidad y/o deficiente control en un imaginario no corroborable de economías en desarrollo. En Estados Unidos de América, 42% de las recetas médicas son de medicamentos genéricos a un costo medio de 30% inferior a los medicamentos de marca, representando EUA, Japón y Alemania el 70% del mercado mundial de genéricos. No debemos dejar de señalar que los medicamentos GI son de 40-57% más baratos que los innovadores (Montes de Oca-Rosas, Mijares-Torres, & Montes de Oca-Fernandez, 2006) (Cristancho, Andia, Barbosa, & Watanabe, 2015).

La utilización de medicamentos intercambiables supone misma calidad y efectividad a un menor costo en consecuencia de mayor competencia, escenario benéfico para los sistemas de salud nacionales y mayormente para la población con o sin cobertura, ya que la accesibilidad a estos se verá ampliado.

El ámbito de los biocomparables tiene un mayor impacto debido al tipo de dianas terapéuticas a las que generalmente van dirigidas (enfermedades reumatológicas en su mayoría) haciéndolas exorbitantemente costosas como moléculas innovadoras y limitando su accesibilidad a clases sociales de alto poder adquisitivo, panorama que se verá radicalmente modificado con el advenimiento de biocomparables.

Bibliografía

- Administration, C. F. (2014, marzo). Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDA's or IND's General Considerations. *Guidance for Industry*. USA: Biopharmaceutics. Recuperado el 16 de Septiembre de 2015, <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm389370.pdf>
- Central Drugs Standard Control Organization, Directorate General of Health Services, Ministry of Health & Family Welfare, Government of India (2005, marzo). Guidelines for Bioavailability & Bioequivalence Studies. New Delhi, India: CDSCO. Recuperado el 16 de septiembre de 2015, <http://cdsco.nic.in/html/be%20guidelines%20draft%20ver10%20march%2016,%202005.pdf>

- Committee for medical products for human use (CHMP) (2010, 20 de junio). Guideline on the Investigation of Bioequivalence. Londres, Inglaterra: European Medicines Agency. Recuperado el 16 de septiembre de 2015, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf
- Cristancho, R. A., Andia, T., Barbosa, T., & Watanabe, J. H. (2015). Definition and Classification of Generic Drugs Across the World. *Appl Health Econ Health Policy*, 13(1), S5-S11. doi: 10.1007/s40258-014-0146-1
- Diario Oficial de la Federación (2013, 20 de septiembre). NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013. *Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos*. Distrito Federal, México: Diario Oficial.
- Di-Maio, R., & Moreale, J. (2012). Entendiendo los estudios de bioequivalencia. *Biomedicina*, 7(2), 6-14. Recuperado el 20 de septiembre de 2015, http://www.um.edu.uy/docs/entendiendo_los_estudios.pdf
- Espinosa-Morales, R., Díaz-Borjon, A., Barile-Fabris, L. A., Esquivel Valerio, J. A., Medrano-Ramírez, G., Arce-Salinas, C. A., ... Vera-Lastra, O. L. (2012, 21 de noviembre). Medicamentos biocomparables en México: la postura del Colegio Mexicano de Reumatología, 2012. *Reumatología Clínica*, 9(2), 113-116. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2012.11.001>
- Fagiolino, P., Eiraldi, R., & Vázquez, M. (2005). Intercambiabilidad de Medicamentos. Bioequivalencia y Equivalencia Terapéutica. *Acta Farmacéutica Bonaerense*, 24(2), 179-89.
- García-Arieta, A., Hernández-García, C., & Avendaño-Solá, C. (2010). Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos. *IT del Sistema Nacional de Salud*, 34(3), 71-82. Recuperado el 20 de septiembre de 2015, <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/articulo/docs/GarciaArietaRevTerapVol34N32010.pdf>
- Genéricos, A. -A. (2012, 1 de mayo). *En genérico. Por tu salud, por la de todos*. En línea. Recuperado el 20 de septiembre de 2015, de *En genérico. Por tu salud, por la de todos*: <http://www.engenerico.com/bioequivalencia-medicamentos-genericos/>

- Laosa, O., Guerra, P., López-Durán, J. L., Mosquera, B., & Frías, J. (2009). Estudios de bioequivalencia: La necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 26(4), 553-563. Recuperado el 20 de septiembre de 2015, <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v26n4/a19v26n4>
- Miranda Rivera, M. (2012, 25 de septiembre). Marco regulatorio de medicamentos biotecnológicos biocomparables en México, 7. Distrito Federal, Mexico: Cofepris. Recuperado el 16 de septiembre de 2015, <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/ESTRUCTURA%20DE%20EXPEDIENTES/17%20BIOTEC.pdf>
- Montes de Oca-Rosas, D., Mijares-Torres, R., & Montes de Oca-Fernández, E. (2006, mayo-junio). Estudio de los medicamentos genéricos intercambiables como una alternativa en la prescripción médica. *Rev Sanid Milit Mex*, 60(3), 181-185. Recuperado el 20 de septiembre de 2015, <http://www.medigraphic.com/pdfs/sanmil/sm-2006/sm063h.pdf>
- Saavedra-S., I., & Quiñones-S., L. (2006). Intercambiabilidad de medicamentos de origen biológico (biofármacos): Consideraciones acerca de la aprobación de formulaciones biosimilares (biogénicos) en Chile. *Rev Méd Chile*, 134, 1583-1588. Recuperado el 20 de septiembre de 2015, http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/127945/Saavedra_Ivan.pdf?sequence=1

Interacciones entre jugos de frutas y medicamentos

Sergio Alberto Viruete Cisneros
Alejandra Paola Alfaro Ruiz
Paola Stephanie García Vargas

Jugo de toronja (pomelo)

Composición

La Toronja o *Citrus paradise* se originó de una mezcla de *Citrus sinensis* y *Citrus máxima*, llegó a Florida proveniente de Barbados en 1820. Desde entonces el consumo de jugo de toronja ha aumentado considerablemente en Europa Occidental y en América siendo uno de los jugos más consumidos como parte del desayuno habitual.

La toronja es rica en vitamina C y potasio, tiene una alta actividad antioxidante por su contenido en licopeno (caroteno que proporciona el color rojo de varios frutos) e inhibe la aterosclerosis por acción de la pectina (heteropolisacáridos que se forman del gel de las paredes celulares) (Mazi-Kotwal & Seshadri, 2012). También contiene naringina, una especie de flavonoide, los cuales son pigmentos vegetales no nitrogenados con funciones antioxidantes y antiinflamatorias descubiertos por el premio Nobel Sent Gyorgy quien en 1930 aisló de la cáscara de limón una sustancia, la citrina (flavonoide) (Chemical Heritage, 2015).

Un componente sumamente importante que tiene repercusiones farmacológicas son las furanocumarinas, metabolitos secundarios de plantas fenólicas cuya estructura química es la de una cumarina a la que se le agrega un anillo furano. Dentro de las distintas especies de toronja no se encontró diferencia en la composición de furanocumarinas que existen entre la toronja blanca o rosa, tomando en cuenta el lugar de origen de la fruta, el empaquetado o en el manejo y procesamiento de la fruta para jugo y derivados (Lian Qing & Yasushi, 2004) (Mazi-Kotwal & Seshadri, 2012) (Bailey, 1998).

Figura 1. Pomelo. Composición por cada 100 g de parte comestible cruda

Energía	32.0 kcal = 134 kJ
Proteínas	0.630 g
H. de c.	6.98 g
Fibra	1.10 g
Vitamina A	12.0 µg ER
Vitamina B ₁	0.036 mg
Vitamina B ₂	0.020 mg
Niacina	0.283 mg EN
Vitamina B ₆	0.042 mg
Folatos	10.2 µg
Vitamina B ₁₂	—
Vitamina C	34.4 mg
Vitamina E	0.250 mg EαT
Calcio	12.0 mg
Fósforo	8.00 mg
Magnesio	8.00 mg
Hierro	0.090 mg
Potasio	139 mg
Cinc	0.070 mg
Grasa total	0.100 g
Grasa saturada	0.014 g
Colesterol	—
Sodio	—

Porcentaje (%) de la CDR (cantidad diaria recomendada) cubierta por 100 g de este alimento.

Fuente: *El poder medicinal de los alimentos*, Dr. Jorge Pamplona Roger. Editorial Safeliz.

Las furanocumarinas están presentes en varias plantas incluso en forma de psoralenos aunados a radiación ultravioleta tipo A (PUVA), son utilizados hasta ahora en el tratamiento de enfermedades dermatológicas como psoriasis y vitíligo.

Una característica más de estos productos químicos que ha llamado la atención recientemente es su habilidad para provocar interacciones a través de la inhibición del citocromo P450 intestinal.

La 6'7'Dihidroxi bergamotina (DHB) fue la primer furanocumarina del jugo de toronja reportada como responsable de la inhibición del CYP3A4 intestinal. Por su parte el flavonoide naringina se descartó como responsable de la inhibición en el CYP3A4 (Lian Qing & Yasushi, 2004).

Descubrimiento de la interacción del jugo de toronja

La interacción del jugo de toronja con ciertos fármacos se descubrió en 1989, durante la realización de un estudio diseñado para demostrar la interacción entre el etanol y felodipino, utilizando jugo de toronja para enmascarar el sabor del etanol. Como resultado de esta combinación, se observó una disminución en las resistencias vasculares periféricas totales y la presión diastólica, asociado con un incremento en la frecuencia cardiaca y del índice cardiaco comparado sólo con felodipino (Bailey, 1989).

Las concentraciones plasmáticas de felodipino fueron superiores a las esperadas sin embargo esta mayor biodisponibilidad no fue influenciada por el etanol. En busca de las posibles causas, como la interacción farmacocinética con el vehículo de jugo de toronja, se realizó un estudio en un voluntario para evaluar el efecto del jugo de toronja, encontrándose que las concentraciones plasmáticas de felodipino eran 5 veces mayores con jugo de toronja comparado a la concentración alcanzada de su administración con agua (Bailey, 1998). Estos cambios no se observaron con la administración intravenosa de felodipino, lo que indicó que los componentes del jugo de toronja producían una inhibición del metabolismo pre-sistémico del felodipino. Desde entonces varios estudios se han dedicado a investigar la interacción del jugo de toronja con diversos fármacos. En la actualidad se conoce o se puede predecir la interacción de más de 85 fármacos con el jugo de toronja (Bailey, 2010).

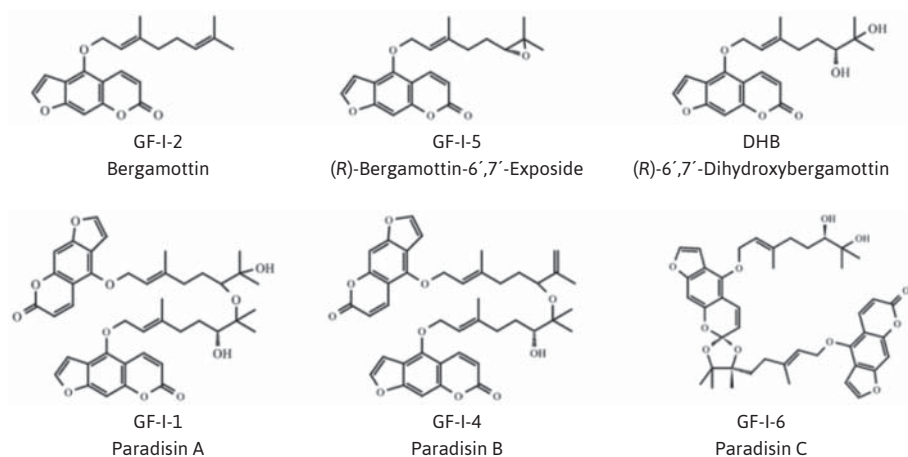
La biodisponibilidad del fármaco y, por lo tanto, su efecto clínico se ve determinado por el metabolismo pre-sistémico del fármaco, el cual es mediado por una familia de enzimas conocidas como Citocromo P450.

Las enzimas de la superfamilia de citocromo P450 son las principales catalizadoras de las reacciones de biotransformación de Fase I de los fármacos. La enzima CYP3A4 perteneciente a esta superfamilia es particularmente importante, ya que contribuye al metabolismo oxidativo y a la eliminación de aproximadamente el 50% de los fármacos. La localización estratégica de estas enzimas en células epiteliales del intestino delgado, colon y en el parénquima hepático permite un efecto en la disponibilidad sistémica del medicamento. Esta localización y su especificidad de sustrato vuelven a esta enzima altamente susceptible a la interacción con otras sustancias (Dresser, 2012).

Mecanismo de acción

Experimentos *in vitro* confirmaron que las furanocumarinas del jugo de toronja actúan por medio de dos mecanismos: el competitivo y el de inhibición directa del CYP3A4 intestinal. Aunque la inhibición parece ser más fuerte en los dímeros que en los monómeros de furanocumarinas, todos contribuyen exhaustivamente en la interacción entre medicamentos y el jugo de toronja. Incluso la interacción medicamentosa también puede ocurrir con derivados del jugo de toronja, como bebidas gaseosas con sabor a toronja, especialmente con la medicina tradicional (Lian Qing & Yasushi, 2004).

Figura 2. Furanocumarinas en la toronja



La Bergamotina (GFI-2) y la Dihidroxibergamotina (DHB) se identificaron como los monómeros de furanocumarinas responsables de la inhibición del CYP3A4, así como la GFI-1 y GFI-4 son los dímeros con el mismo efecto sobre el CYP3A4, con la diferencia de que estos últimos es que se encuentran en cantidades menores comparados con la cantidad de Bergamotina y DHB presentes en el jugo de toronja, sin embargo, los dímeros mostraron una inhibición del CYP3A4 con una potencia similar al ketoconazol.

Los hallazgos, mostraron que la oxidación de Nifedipino, así como la hidroxilación y sulfoxidación de omeprazol, reacciones catalizadas por el CYP3A4,

también fueron inhibidas por las furanocumarinas del jugo de toronja, específicamente por los monómeros GFI-2 y DHB, así como por los dímeros GFI-1 y GFI-4 (Lian Qing & Yasushi, 2004). Esto sugiere, que los dímeros GFI-1 y GFI-4 son inhibidores más potentes para CYP3A4 que los monómeros y que de entre los monómeros la potencia de DHB es mayor que la de Bergamotina sin embargo esto no es concluyente. Por un lado, los dímeros de furanocumarina inhiben selectivamente a CYP3A4, mientras que la DHB inhibe a CYP3A4 y CYP1A2 con potencia muy similar, y la GFI-2 mostró un efecto inhibitor más potente para CYP1A2, CYP2C9 y CYP2D6 que para CYP3A4.

Las furanocumarinas GFI-1, GFI-2 y GFI-4 se encuentran principalmente en la pulpa comparado con sus concentraciones en el saco, la cáscara o las semillas de la toronja. La composición de GFI-1, GFI-2 y GFI-4 de la pulpa de toronja es similar a la de los jugos, excluyendo la sospecha de que las furanocumarinas podrían ser el resultado del subproducto durante el procesamiento del jugo.

Las tres furanocumarinas antes mencionadas no están presentes en el jugo de manzana, uva, naranja o mandarina y aparecen sólo unas trazas en el jugo de limón, por lo que se sugiere que las furanocumarinas están cerca de ser exclusivas en el jugo de toronja.

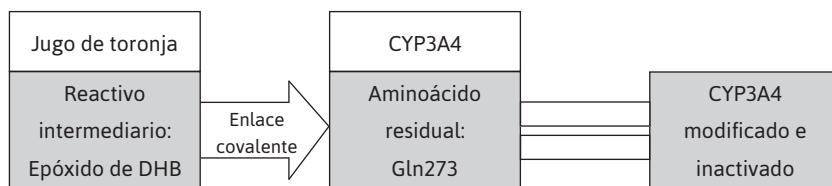
En un estudio se aislaron las furanocumarinas principales y se hizo una reconstitución individual donde se observó que la omisión de cualquiera de ellas debilitaba el poder de inhibición total sobre el CYP3A4 intestinal, lo que sugiere que todas las furanocumarinas principales son necesarias para la inhibición máxima del CYP3A4, tanto la inhibición potente del CYP3A4 conferida por los dímeros GFI-1 y GFI-4 como la natural abundancia de DHB y GFI-2 (Lian Qing & Yasushi, 2004).

Con la ingesta de jugo de toronja y su efecto, se demostró que la reducción de la concentración de CYP3A4 es rápida, ya que disminuye en un 47% en un período de 4 horas posterior al consumo de jugo de toronja en voluntarios sanos (Schmiedlin Ren, 1997).

Se conoce que existe un enlace covalente entre la Bergamotina (GFI-2) y la apoproteína CYP3A4, descrito al ser observado por medio de Electroforesis en gel de duodecil sulfato de sodio-policramida (SDS); dicho enlace representa parte fundamental del mecanismo encargado de inactivar al CYP3A4. Sin embargo, el aminoácido residual y las especies de reactivos intermediarios no habían sido

reportados, por tal motivo se realizó un estudio en el que se observó que el enlace covalente de la Bergamotina con la CYP3A4 resulta en una apoproteína-3A4 modificada más un GSH conjugado, ambos suman una masa de 388 Da, dicha masa corresponde a la 6'7'Dihidroxi bergamotina más la de un átomo de oxígeno. Como parte del estudio se ingirió Bergamotina con tripsina y mediante la Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas se observó que el Gln273 es el residuo modificado. El estudio concluyó que el epóxido de DHB se une de manera covalente al Gln273 del CYP3A4 y de esta manera contribuye al mecanismo encargado de la inactivación del CYP3A4 por la Bergamotina (Hsia-Lien, Kenaan, & Hollenberg, 2012).

Figura 3. Mecanismo molecular responsable de la inhibición del CYP3A4 a cargo de los monómeros de furanocumarinas presentes en el jugo de toronja



Para evaluar específicamente el efecto del jugo de toronja en el CYP3A4 se realizó un estudio con 10 sujetos que consumieron jugo de toronja 3 veces al día por 6 días obteniéndose biopsias del intestino antes y después de cada toma y determinando la farmacocinética de felodipino. Los resultados mostraron que la concentración de CYP3A4 en los enterocitos disminuyó un 62%, también el almacén de la proteína se vio reducido, no hubo cambios en los niveles de RNAm de CYP3A4, notando además un aumento en la Concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el Área bajo la curva (ABC) de felodipino, efecto que aumentó con la ingesta continua de jugo de toronja. En lo que respecta a colon e hígado no se encontraron cambios significativos en la concentración de CYP3A4. Se observó una correlación significativa entre la concentración de CYP3A4 antes del consumo de jugo de toronja y el incremento en la $C_{m\acute{a}x}$, los sujetos con una mayor concentración de CYP3A4 demostraron los mayores incrementos en los valores de $C_{m\acute{a}x}$ de felodipino (Lown, 1997).

La duración de esta interacción ha sido estudiada, encontrándose que la vida media de los efectos del jugo de toronja es de alrededor de 12 horas (4-24 horas). Incluso la cantidad de 200-250 ml podría ser suficiente para producir esos efectos (Dasgupta, 2011). Los hallazgos indican que el consumo de un solo vaso de jugo (200 ml) a diversos intervalos de tiempo antes de felodipino (1, 4, 10 y 24 horas) incrementa tanto el Área bajo la curva (ABC) y como la Concentración máxima (C_{máx}) de felodipino en diferente medida, logrando un incremento máximo con la administración del jugo 4 horas previas a la del felodipino. Por otro lado, el efecto de la interacción disminuyó conforme aumentó el tiempo entre la ingesta del jugo y la ingesta del fármaco (Lundhal, 1995). La ingesta de jugo de toronja tres veces al día con los alimentos durante 5 días incrementó aún más el ABC y la C_{máx} de felodipino a 345% y 538% respectivamente, en comparación con el agua, lo que demuestra un efecto acumulativo del jugo.

El efecto del jugo de toronja también ha demostrado ser variable entre individuos, aumentando desde 0 a 8 veces la biodisponibilidad del fármaco comparado con agua. Se demostró una alta correlación entre la concentración medida del CYP3A4 en enterocitos antes de iniciar la ingesta de jugo de toronja y el incremento en la C_{máx} observada después de su ingesta (Lown, 1997).

Efecto del jugo de toronja en el metabolismo de felodipino

Felodipino ha sido el fármaco más estudiado para evaluar las interacciones del jugo de toronja con medicamentos. Tras la administración por vía oral el felodipino se absorbe rápida y completamente del tracto gastrointestinal, sin embargo, sufre un alto metabolismo de primer paso que reduce su biodisponibilidad a aproximadamente el 16% (10-25%). Esta eliminación depende tanto del CYP3A4 que se encuentra en la pared intestinal como en el hígado. El primer paso en el metabolismo de felodipino es la oxidación por el CYP3A4, resultando un metabolito inactivo, el dehidrofelodipino, que a su vez es inactivado y oxidado por 2 vías secundarias; el mayor metabolito secundario M3 es producido también por CYP3A4.

El ABC de felodipino con 250 ml de jugo de toronja fue 3 veces mayor en comparación que cuando se ingirió con agua. Se observó un incremento del ABC de dehidrofelodipino y disminución del ABC de la relación dehidrofelodipino/felodipino. Una inhibición directa de la oxidación de felodipino podría explicar

el incremento en la concentración de felodipino y la disminución en el ABC de la relación dehidrofelodipino/felodipino. El incremento absoluto de ABC de dehidrofelodipino indicó que probablemente el segundo paso en el metabolismo de felodipino por CYP3A4 estaba siendo inhibido (Bailey, 1991). Lo anterior se fundamentó cuando se lograron mediciones que mostraban que el metabolito M3 estaba reducido (Bailey, 1996). Estos cambios en la farmacocinética no se encontraron cuando el felodipino se administró por vía intravenosa. Adicionalmente, estas alteraciones en la farmacocinética de felodipino se acompañaron con disminución de la presión diastólica y aumento de la frecuencia cardíaca en los que consumieron jugo de toronja. También se observó una mayor frecuencia en las reacciones adversas como dolor de cabeza, rubor facial y mareos (Bailey, 1991).

Una ventana terapéutica estrecha, una biodisponibilidad oral innata baja y un metabolismo de primer paso alto vía CYP3A4 son características que predicen una gran importancia en la interacción del jugo de toronja con el fármaco.

En la Tabla 1 se ejemplifican los medicamentos que hasta ahora se conocen afectados por esta interacción, el riesgo de interacción y principales efectos adversos evidenciados, así como una alternativa segura de medicamento.

Tabla 1. Medicamentos afectados por el jugo de toronja

Medicamento	Nivel de riesgo	Reacciones adversas	Alternativa
Agentes Anticancerígenos			
Crizotinib	Alto	Mielotoxicidad, torsade de pointes	
Everolimus			
Lapatinib			
Vandetanib			
Venurafenib			
Desatinib	Alto	Mielotoxicidad, torsade de pointes	Imatinib
Nilotinib			
Erlotinib	Alto	Mielotoxicidad	
Pazopanib	Alto	Mielotoxicidad, torsade de pointes	Sorafenib
Sunitinib			

Medicamento	Nivel de riesgo	Reacciones adversas	Alternativa
Antiinfecciosos			
Eritromicina	Alto	Torsade de pointes	Claritromicina
Halofantrine	Muy alto	Torsade de pointes	Doxiciclina
Quinina			
Maraviroc	Muy alto	Hipotensión postural, síncope	Enfuvirtide
Primaquine	Alto	Mielotoxicidad	Doxiciclina
Rilpivirina	Alto	Torsade de pointes	Nevirapine
Hipolipemiantes			
Atorvastatina	Alto	Rabdomiólisis	Pravastatina, rosuvastatina, fluvastatina
Lovastatina Simvastatina	Alto	Rabdomiólisis	Pravastatina, rosuvastatina, fluvastatina
Cardiovasculares			
Amiodarona	Alto	Torsade de pointes	Sotalol
Apixapan Rivaroxaban	Alto	Hemorragia gastrointestinal	Warfarina
Clopidogrel	Alto	Pérdida de eficacia	Ácido acetilsalicílico
Dronedarona	Muy alto	Torsade de pointes	Sotalol
Eplerenona	Alto	Hiperkalemia, arritmias severas	Espironolactona
Felodipino Nifedipino	Intermedio	Hipotensión, edema periférico	Amlodipino
Quinidina	Alto	Torsade de pointes	
Ticagrelor	Intermedio	Hemorragia gastrointestinal o renal	Ácido acetilsalicílico
Sistema Nervioso Central			
Alfentanil (oral) Fentanil (oral)	Alto	Depresión respiratoria	Morfina, hidromorfona
Buspirona	Alto	Discinesia, sedación	Oxazepam, tamazepam
Carbamazepina	Alto		

Medicamento	Nivel de riesgo	Reacciones adversas	Alternativa
Dextrometorfano	Alto	Alucinaciones, somnolencia	
Ketamina	Muy alto	Depresión respiratoria	Hidromorfona, morfina
Lurasidone	Muy alto	Torsade de pointes, hipotensión ortostática, síncope	Haloperidol, risperidona, olanzapina
Oxicodona	Alto	Depresión respiratoria	Hidromorfona, morfina
Pimozide Ziprasidone	Alto	Torsade de pointes	Haloperidol, risperidona, olanzapina
Quetlapine	Alto	Discinesia, somnolencia	Haloperidol, risperidona, olanzapina
Triazolam Midazolam Diazepam	Intermedio	Sedación	Alprazolam, lorazepam
Gastrointestinales			
Domperidona	Muy alto	Torsade de pointes	Metoclopramida
Inmunosupresores			
Ciclosporina Tracolimus	Alto	Nefrotoxicidad	
Everolimus Sirolimus	Alto	Mielotoxicidad, nefrotoxicidad	
Tracto Urinario			
Darifenacin Fesoterodine	Intermedio	Retención urinaria, constipación	
Solifenacin	Intermedio	Torsade de pointes	
Silodosin Tamsulosina	Intermedio	Hipotensión postural, discinesia	

Medicamentos que tienen interacción farmacológica con el jugo de toronja, el riesgo de presentarla, efectos adversos más comunes esperados y la opción terapéutica libre de interacción identificada como segura.

Otros jugos de frutas y su efecto en CYP3A4

Se ha estudiado el efecto de diversos jugos de frutas en la actividad de CYP3A4. En estudios *in vitro* el efecto inhibitor más potente ha demostrado ser el del jugo de toronja, seguido por el de mora negra, uva silvestre, granada y frambuesa negra (Dasgupta, 2011). Otros jugos probados han sido el de naranja, ciruela, mandarina, zanahoria y jugo de tomate no observándose inhibición del CYP3A4 por estos últimos. Debido a que esta interacción ha sido sólo demostrada *in vitro*, se necesita de estudios *in vivo* para hablar de la relevancia clínica de estas nuevas interacciones. El jugo de arándano aumenta la biodisponibilidad de la Warfarina, se reportó un caso de un masculino de edad avanzada con uso concomitante de warfarina y jugo de arándano con INR de 50 que provocó hemorragia gastrointestinal y cerebral que causó su muerte (Kwang Hyeon, 2006).

Otras interacciones de jugos de frutas

Hace más de 20 años que se conoce la interacción del jugo de toronja con ciertos fármacos y su efecto aumentando la biodisponibilidad oral de los mismos. Recientemente se reportó por primera vez que el jugo de toronja y otros jugos pueden provocar el efecto opuesto, con una disminución de la absorción de otras clases de fármacos, debido a la inhibición de transportadores intestinales que se traduce en un menor efecto del medicamento.

Las proteínas transportadoras de aniones orgánicos se encuentran expresados en membranas celulares de la pared gastrointestinal, hígado, corazón, riñón endotelio y encéfalo. Entre sus principales sustratos se encuentran los inhibidores de la 3-Hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG CoA reductasa), los antagonistas del receptor de angiotensina II, diversos bloqueadores beta-adrenérgicos, tiroxina, y antihistamínicos como fexofenadina (Dolton, Roufogalis, & McLachlan, 2012).

Los OATPs (Organic Anion Transporting Polypeptides) facilitan la captación del fármaco a través de la barrera gastrointestinal actuando de forma opuesta contra una corriente de transportadores de salida como el caso de la Glicoproteína P. (Dasgupta, 2011).

Estudios científicos han concluido que el consumo de Fexofenadina un sustrato de los OATPs intestinal, concomitante con jugo de toronja se tradujo en una amplia disminución de las concentraciones plasmáticas de este antihistamínico comparado con el consumo de agua.

Entre los principales fármacos que hasta ahora se conoce que cursan con disminución significativa en sus concentraciones plasmáticas mediado por la inhibición de estos transportadores son: atenolol, celiprolol, talinolol, ciprofloxacino, L-tiroxina, fexofenadina y aliskiren. Esta disminución en su biodisponibilidad se traduce en un menor efecto terapéutico, esto es particularmente importante tomando en cuenta el amplio uso de estos fármacos en poblaciones donde la ingesta no sólo de jugo de toronja, sino también del jugo de naranja y manzana los cuales provocan el mismo efecto en los OATPs intestinales, tiene una distribución amplia (Bailey, 2010).

Por lo anterior, es de suma importancia que el médico tratante conozca la interacción de una gran variedad de medicamentos cuando se administran simultáneamente con el consumo de jugos de frutas, en especial, con el jugo de toronja, ya que, como lo hemos visto en este capítulo se presentan reacciones adversas graves que ponen en peligro la vida del paciente. Es vital conocer ésta y otras interacciones alimento-medicamento para ser capaces de establecer el mejor manejo terapéutico así como en un futuro cercano utilizar estas interacciones para individualizar la dosis de medicamento de acuerdo con la patología de base del paciente y se puedan establecer estrategias terapéuticas que beneficien la evolución del paciente, incluso que se tengan beneficios económicos (Hsia-Lien, Kanaan, & Hollenberg, 2012) (Mazi-Kotwal & Seshadri, 2012) (Lundhal, 1995) (Dresser, 2012) (Bailey, 2010).

Bibliografía

- Bailey, D. (1989). Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. *CIM*, 357-362.
- Bailey, D. (1991). Interaction of citrus juices with felodipine and felodipine. *The Lancet*.
- Bailey, D. (1996). Erythromycin-felodipine interaction: magnitude, mechanism, and comparison with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther*, 25-33.

- Bailey, D. (1998). Grapefruit juice-drug interactions. *BJCP*, 101-110.
- Bailey, D. (2010). Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food-drug interaction. *BJCP*, 645-655.
- Chemical Heritage (2015, 30 de enero). *Chemical Heritage Foundation*. Recuperado el 18 de junio de 2015, de Chemical Heritage Foundation: <http://www.chemheritage.org/discover/online-resources/chemistry-in-history/themes/public-and-environmental-health/food-chemistry-and-nutrition/szent-gyorgyi.aspx>
- Dasgupta, A. (2011). Interactions Between Fruit Juices and Drugs. En A. Dasgupta, & C. Hammett-Stabler, *Herbal Supplements: Efficacy, Toxicity, Interactions with Western Drugs, and Effects On Clinical Laboratory Test*, pp. 305-319. WILEY.
- Dolton, M., Roufogalis, B., & McLachlan, A. (2012). Fruit Juices as Perpetrators of Drug Interactions: The Role of Organic Anion-Transporting Polypeptides. *Nature Publishing Group*, 29(5), 622-630.
- Dresser, G. (2012). Pharmacokinetic-Pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome p450 3A4 inhibition. *Clinical Pharmacokinetics*, 41-57.
- Hsia-Lien, L., Kenaan, C., & Hollenberg, P. F. (2012, febrero). Identification of the Residue in Humann CYP3A4 That Is Cobalently Modified by Bergamottin and the Reactive Intermediate That Contributes to the Grapefruit Juice Effect. *Drug Metabolism and Disposition*, 40(5).
- Kiani, J. (2007). Medicinal importance of grapefruit juice and its interaction with various drugs.
- Kwang Hyeon, L. (2006). Inhibitory Effects of Fruit Juices on CYP3A4 Activity. *Drug Metabolism and Disposition*, 34(4), 521-523.
- Lian Qing, G., & Yasushi, Y. (2004, febrero). Inhibition of cytochrome P450 by furanocoumarins in grapefruit juice and herbal medicines. *Acta Pharmacologica Sinica*, 25(2), 129-136.
- Lown, K. (1997). Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A4 protein expression. *J Clin Invest*, 25, 45-53.
- Lundhal, J. (1995). Relationship between time of intake of grapefruit juice and its effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of felodipine in healthy subjects. *Eur J clin Pharmacol*, 61-67.

- Mark, F. (2013). Grapefruit and clopidogrel letter. *CMAJ*.
- Mazi-Kotwal, N., & Seshadri, M. (2012, diciembre). Drug Interactions with Grapefruit Juice. *British Journal of Medical Practitioners*, 5(4).
- Messer, A. (2011). Major furocoumarins in grapefruit juice II: Phototoxicity, photogenotoxicity and inhibitory potency vs cytochrome p450 3A4 activity. *Food and Chemical Toxicology*.
- Schmiedlin Ren, P. (1997). Mechanisms of Enhanced Oral Availability of CYP3A4 Substrates by Grapefruit Constituents, 25(11), 1228-1233.
- Sica, D. (2006). Interaction of grapefruit juice and Calcium Channel Blockers. *AJH*, 768-733.

Farmacogenómica

Miriam Partida Pérez
Karla Verónica Barrios Pérez

Introducción

El entendimiento del uso de los fármacos en el manejo de las enfermedades ha sido una herramienta cada vez más usada en el campo de la medicina, siendo el conjunto de factores que determinan la efectividad del fármaco tan variables que las diferencias del resultado entre sujetos pueden o no ser esperadas. En la práctica habitual entre el 30-60% de los enfermos no reciben el efecto terapéutico deseado de la prescripción médica (Scibona, Angriman, Simonovich, Heller, & Belloso, 2014).

A través de los años y el estudio de múltiples fármacos se han ido desarrollando conceptos para identificar efectos del fármaco independientes al deseado (efecto secundario, efecto adverso, etc.), sin ahondar en ellos y dentro de la variabilidad de efectos dependientes de múltiples factores como el género, la edad, alimentación, las comorbilidades, los factores ambientales, interacciones medicamentosas, etc., nos centraremos en los factores genéticos que han demostrado contribuyen con la variabilidad en la respuesta y con frecuencia son críticos en la aparición de efectos adversos y responsables de la falta de respuesta en otros casos (Corno, 2014).

A través de estas páginas resaltaremos alteraciones genéticas que involucran la farmacocinética (mecanismos que le permiten al fármaco llegar a la biofase) y farmacodinámica (procesos involucrados en la efectividad fármaco-receptor) de medicamentos (Scibona, Angriman, Simonovich, Heller, & Belloso, 2014).

Hoy en día el conocimiento de la variabilidad genética entre individuos, nos permite explicar cerca del 20% hasta 95% de las diferencias individuales tanto en

la disponibilidad como en la respuesta a fármacos (Scibona, Angriman, Simonovich, Heller, & Belloso, 2014).

La rama de la farmacología encargada de estudiar la influencia de las variaciones genéticas heredadas o adquiridas en la respuesta a los fármacos es la Farmacogenómica. Diferentes sujetos, diferente material genético y diferentes respuestas a medicamentos en mismas dosis y escenarios son los pilares en su estudio.

Apoyándonos en el conocimiento completo del genoma humano y dado el impacto que representa la variabilidad genética para el efecto de los fármacos, se ha optado por el impulso de esta ciencia con miras de lograr un desarrollo de “fármacos a la carta” o terapéuticas personalizadas, ya que actualmente existe sólo un 60% de eficacia terapéutica para todos los grupos farmacológicos (Scibona, Angriman, Simonovich, Heller, & Belloso, 2014) (Corno, 2014).

Múltiples empresas y organizaciones ponen todo su empeño hoy en día en el desarrollo de la farmacogenómica como una de las ciencias más rentables del futuro y comienzan a interesarse de manera inminentes por la creación de organismos o normas reguladoras (Torrades, 2002) (Relling & Klein, 2011).

Farmacogenómica vs farmacogenética

Son términos utilizados indistintamente por algunos autores en su mayoría médicos para referirse al análisis clínico y estudio de variaciones genéticas que determinan la respuesta terapéutica en la persona tratada.

En el campo de la genética es más cuidadoso el uso de uno u otro término, entendiéndose por farmacogenómica al estudio de las respuestas farmacológicas en diferentes individuos con características genéticas distintas resaltando en cada individuo un conjunto de variaciones en muchos genes con repercusión farmacológica analizando el genoma con una visión integradora o definido por el Centro de Investigación de Medicamentos (CDER) de la FDA (Food and Drug Administration) como “la investigación de las variaciones del ADN y el RNA relacionada con respuesta a medicamentos”. La farmacogenética es por su parte el “estudio del efecto de los cambios en la secuencia de un gen sobre la actividad o función de la proteína que este gen codifica” (Torrades, 2002) (González-Covarrubias, 2015) (Di-Lonardo, 2005).

Historia de la farmacogenómica

La reciente secuenciación del genoma humano y su estudio han venido a romper la distancia que existía entre la tecnología biomédica y las habilidades diagnósticas del clínico en su práctica diaria. Dentro del campo de la medicina destacó inicialmente la medicina genómica cuyo objeto de estudio es el predecir la susceptibilidad de una persona a diversas enfermedades con el propósito de realizar intervenciones para eliminar, retardar o disminuir su aparición. A manera de estas intervenciones fue que surge la farmacogenómica.

Desde la antigüedad es bien conocida la diferencia de resultados de un fármaco entre individuos, variaciones denominadas por mucho tiempo idiosincrasia a medicamentos, concepto que ha venido a desaparecer la farmacogenómica (Banda-Gurrola, Torres-Guevara, & Chavéz-Ramírez, 2010).

Se puede establecer que la historia de la farmacogenética inicia en 1957, con la descripción de Motulsky referente a que ciertas reacciones adversas a fármacos podrían ser causadas por variaciones genéticamente determinadas en la actividad de enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos (García-Ortiz, Gallegos-Arreola, Cantú, & Figuera, 2001). Ante el desconocimiento y el deseo de esclarecer, en 1959 Vogel introdujo el término de farmacogenética y fue en 1962 cuando Kalow lo definió para explicar la variación de respuesta a medicamentos entre individuos, basándose en estudios previos que demostraron la variación en la actividad de diversas enzimas implicadas en el metabolismo de fármacos, variación que se presenta incluso en gemelos univitelinos, quienes comparten el 100% de sus genes (Belloso & Redal, 2010).

Con el conocimiento de la variabilidad farmacológica inter-individuo y las bases de la secuenciación del genoma humano comenzó a ser cada vez mayor la experimentación en búsqueda del origen genético de esta variabilidad.

Tipos de variaciones genéticas que alteran el efecto de los fármacos

Las variaciones genéticas son hasta el momento el tipo de factor con mayor impacto sobre el efecto del fármaco en los individuos, estos influyen en mayor proporción dentro de la farmacodinamia.

Sólo el 1.5% del genoma humano es finalmente expresado como una proteína y a lo largo de estas secuencias de nucleótidos se encuentran sitios susceptibles de errores genéticos; se estima que existen 1,000 pares de bases entre un sitio de susceptibilidad y otro (Banda-Gurrola, Torres-Guevara, & Chavéz-Ramírez, 2010). Los errores producidos en más del 1% de la población adquieren el nombre de polimorfismos (diferencia de las mutaciones) y son los responsables de la variabilidad biológica que conocemos (Banda-Gurrola, Torres-Guevara, & Chavéz-Ramírez, 2010) (Belloso & Redal, 2010).

Los polimorfismos de un solo nucleótido o SNP (por sus siglas en inglés Single Nucleotide Polymorphisms) son las variaciones genéticas más frecuentes y el blanco habitual de los análisis farmacogenéticos (Banda-Gurrola, Torres-Guevara, & Chavéz-Ramírez, 2010) (Scibona, Angriman, Simonovich, Heller, & Belloso, 2014).

La secuenciación del genoma humano ha permitido establecer que existen entre 7-10 millones de SNP, sitios específicos en los que existe un cambio de la secuenciación de nucleótidos. Entre ellos sólo una minoría parece tener algún tipo de impacto en la cinética o la dinámica de los fármacos, sin embargo representativos (Scibona, Angriman, Simonovich, Heller, & Belloso, 2014) (Banda-Gurrola, Torres-Guevara, & Chavéz-Ramírez, 2010) (Belloso & Redal, 2010).

Existen otros tipos de variantes genéticas posibles, menos comunes pero importantes (deleciones, inserciones o duplicaciones) que pueden involucrar porciones relativamente extensas del ácido desoxirribonucleico (ADN) celular y causar alteraciones en los efectos del fármaco (Scibona, Angriman, Simonovich, Heller, & Belloso, 2014).

La importancia de los polimorfismos radica en que sean parte de los genes que codifican las proteínas metabolizadoras, transportadores o receptores, algunos de los cuales demuestran un impacto diverso sobre la expresión de sus productos y por ende intervendrán en el efecto farmacológico (Scibona, Angriman, Simonovich, Heller, & Belloso, 2014).

Se ha demostrado que las enzimas metabolizadoras de fármacos son un gran grupo de proteínas afectado por SNP, por lo que al ser portador de alguno de ellos el efecto del fármaco se verá ampliamente modificado.

Con base en polimorfismos y al metabolismo resultante se obtienen variaciones en el fenotipo del individuo que permiten predecir el comportamiento parti-

cular del proceso farmacológico involucrado: metabolizador lento, metabolizador intermedio, metabolizador rápido o extensivo, metabolizador ultrarrápido, y por lo tanto la respuesta de un fármaco podrá ir desde un fracaso terapéutico hasta una toxicidad. Sin embargo, la modificación de la dosis o el intervalo íterdosis proporcional al fenotipo conocido, facilitaría conseguir la concentración plasmática deseada al efecto buscado (Belloso & Redal, 2010).

Los metabolizadores normales alcanzan niveles de equilibrio dentro del rango terapéutico, los lentos muestran claramente riesgo de acumulación de concentraciones tóxicas de los medicamentos y los ultrarrápidos tienen el riesgo de recibir un tratamiento insuficiente con dosis inadecuadas para el mantenimiento de las concentraciones sanguíneas del fármaco en el rango terapéutico (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2008).

Alteraciones genéticas con repercusión farmacológica

Hasta el momento los estudios realizados nos permiten identificar puntualmente algunas de las estructuras moleculares más representativas y las repercusiones farmacológicas que generan.

El estudio de la farmacogenómica, al igual que muchas otras ciencias, va de lo general a lo particular o de lo particular a lo general, de forma que la interacción entre el fármaco y su receptor puede verse alterada en diversos niveles: citocromo P450, otras enzimas (transferasas, hidrolasas, proteasas, etc.), transportadores de membrana, receptores y canales iónicos, así como en las secuencias genéticas que codifican a todas ellas. Las alteraciones en las estructuras moleculares del organismo mencionadas, son la causa de la gran mayoría de variaciones farmacológicas inter-individuo que observamos actualmente (Banda-Gurrola, Torres-Guevara, & Chavéz-Ramírez, 2010).

Enzimas metabolizadoras

Citocromo P450: Las proteínas del citocromo humano P450 forman parte en el metabolismo de fase I (oxidación, reducción, hidrólisis), son una súper familia de 56 enzimas funcionales, cada una de ellas codificada por un gen *CYP* diferente. Muchos de los genes *CYP* son fuertemente polimórficos, con alelos que dan lugar a consecuencias funcionales sobre la manera en que distintos indivi-

duos responden a los fármacos; implicadas en el metabolismo de xenobióticos, de compuestos endógenos, así como en síntesis de compuestos. Hay seis genes concretos (*CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* y *CYP3A4*) que son especialmente importantes en farmacogenética debido a que las seis enzimas que codifican son responsables del metabolismo de fase I de más del 90% de los fármacos utilizados con mayor frecuencia. El gen *CYP3A4* está implicado en el metabolismo de más del 40% de los medicamentos utilizados en medicina clínica (W. Belloso) (Claudio-Campos, Duconge, Cadilla y Ruaño, 2015) (Nussbaum, McInnes y Willard, 2008).

Doce de los miembros de la familia *CYP1-CYP3* se han identificado como los principales en el metabolismo de los fármacos y de ellos resaltan el *CYP2C* (20% del metabolismo de fármacos, *CYP2C9* con expresión más alta), *CYP2D* y *CYP3A* (Claudio-Campos, Duconge, Cadilla, & Ruaño, 2015).

El gen *CYP2C9* codifica la enzima que metaboliza fármacos como la warfarina, fenitoina, losartán, gliburida y AINES. El alelo *CYP2C9P*1* presenta cambio de arginina por cisteína relacionado con el metabolismo más lento de la warfarina en un 40%, diclofenaco y ácido láurico en un 30-40%; por su parte el *CYP2C9*2* se relaciona con menor requerimiento de dosis de warfarina, fenitoina y una mayor disminución de la presión arterial con irbesartán. El *CYP2C9*5*6*8* se encuentran en personas de ascendencia africana, con requerimientos más bajos de warfarina (Claudio-Campos, Duconge, Cadilla, & Ruaño, 2015).

El gen *CYP2D6* codifica la enzima principal del citocromo en el metabolismo de fase I de más de 70 medicamentos distintos, el gen tiene 26 alelos que influyen y se clasifican como alelos de actividad reducida, ausente o aumentada. Las mutaciones con cambio de sentido disminuyen la actividad de este citocromo; los alelos sin actividad se deben a mutaciones de empalme o de cambio de sentido; los alelos que dan lugar a concentraciones elevadas de la enzima se deben a polimorfismos en el número de copias (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2008).

La frecuencia de muchos de los alelos de los citocromos P450 difiere entre las distintas poblaciones lo cual se debe de tener en cuenta a la hora de aplicar la farmacogenética a la medicina personalizada. Por ejemplo, un fenotipo de metabolismo lento respecto a *CYP2D6* que afecta a una de cada 14 personas de raza blanca es infrecuente en asiáticos e inexistente en norteamericanos nativos y en personas originarias de las islas del Pacífico. Asimismo, los alelos de metabolismo

lento en el gen *CYP2C19* muestran una variabilidad racial muy llamativa, el 3% de las personas de raza blanca y casi el 16% de las personas de origen asiático presentan un metabolismo lento (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2008).

Los genes que codifican el metabolismo de fase II también son funcionalmente polimórficos e introducen una variabilidad adicional entre los individuos. Mencionaremos algunos ejemplos importantes a continuación:

Uridin difosfato (UDP) - Glucuronil transferasa (UGT): Las enzimas están codificadas por 19 genes, 9 de ellos ubicados en el cromosoma 2 codificando la enzima UGT1 (de mayor expresión) y los restantes localizados en el cromosoma 4 produciendo la UGT2. Las enzimas se producen en mayor proporción por el hígado y el tracto gastrointestinal. La UGT transfiere ácido glucurónico desde el UDP-ácido glucurónico a los compuestos para que puedan ser eliminados del cuerpo.

La mayor relevancia de la UGT1A radica en que cataliza la glucuronidación de la bilirrubina, conversión necesaria para su eliminación. Algunos fármacos cuyo metabolismo depende de la UGT son irinotecan, acetaminofeno, morfina, y oxazepam (Claudio-Campos, Duconge, Cadilla, & Ruaño, 2015).

El irinotecán es un alcaloide cuyo metabolito activo (7-etil-10-hidroxicampotecina) tiene efecto quimioterapéutico. El gen *UGT1A1* codifica la UDP-UGT que realiza la glucuronidación de la 7-etil-10-hidroxicampotecina. En el promotor del gen *UGT1A1* hay polimorfismos en un número variable de repeticiones en tándem $(TA)_n$ TAA, cuando estas repeticiones aumentan se reduce la transcripción del gen y por ende la concentración de la enzima. Por otra parte, cuando las repeticiones disminuyen hay un incremento de la transcripción. El alelo *UGT1A1*28* es frecuente en la mayor parte de los grupos raciales de todo el mundo y se ha demostrado que los pacientes homocigotos para este alelo presentan un incremento de hasta 5 veces más riesgo de toxicidad grave por regímenes convencionales de quimioterapia con irinotecán (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2008).

Arilamina N-acetiltransferasa (NAT1 y NAT2): Los dos genes que codifican esta enzima están situados en el cromosoma 8p22. *NAT1* se expresa en todos los tejidos del humano y *NAT2* principalmente en hígado y tracto gastrointestinal. La función de estas enzimas es agregar un grupo acetilo a los compuestos farmacológicos para lograr su excreción del organismo humano. Algunos sustratos de esta

enzima son la isoniazida, hidralazina, y benzocaína (Claudio-Campos, Duconge, Cadilla, & Ruaño, 2015).

El primer polimorfismo farmacogenético en la acetilación fue descubierto en pacientes con tuberculosis tratados con isoniazida, cuando se detectó una incidencia elevada de neuropatía periférica y de supresión de la médula ósea en pacientes que inactivan este medicamento con mayor lentitud (acetiladores lentos). Por el contrario, los acetiladores rápidos muestran una elevada tasa de fracaso terapéutico con la misma dosis convencionales de isoniazida debido a que los niveles de este medicamento disminuyen rápidamente en el torrente sanguíneo, condicionando que este tipo de paciente sea propenso a una recurrencia (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2008) (García-Ortíz, Gallegos-Arreola, Cantú, & Figuera, 2001).

Los polimorfismos genéticos de acetilación se han descrito para muchos fármacos de uso común en la medicina. Los acetiladores rápidos requieren de dosis elevadas de hidralazina para el control de la hipertensión y de dapsona para el tratamiento de la lepra y otras infecciones. Por el contrario, los acetiladores lentos muestran un aumento en el riesgo de sufrir un síndrome de tipo lupus eritematoso sistémico inducido por medicamentos cuando reciben hidralazina, así como reacciones adversas de carácter idiosincrásico frente a las sulfamidas. Un patrón de acetilación lento también aumenta la predisposición al cáncer de vejiga por exposición a arilaminas carcinogénicas como la bencidina (García-Ortíz, Gallegos-Arreola, Cantú, & Figuera, 2001) (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2008).

El fenotipo de inactivación (acetilación) lenta o rápida se debe principalmente a diferencias alélicas en el gen *NAT2* que codifica la enzima arilamina N-acetiltransferasa. Las frecuencias de estos alelos muestran importantes diferencias étnicas, por ejemplo, una minoría de poblaciones asiáticas (5-20%) tiene el fenotipo acetilación lenta, mientras el 50% de la población negra norteamericana, y más del 65% de la población caucásica, son homocigotos acetiladores lentos (García-Ortiz, Gallegos-Arreola, Cantú, & Figuera, 2001). Recientemente, en población hispana se demostró que los alelos *4, *12 y *13 del gen *NAT2* producían el fenotipo de acetiladores rápidos mientras que para el fenotipo de acetiladores lentos se identificaron los alelos *6 y *7. Este estudio realizado en hispanos destacó la predominancia de acetiladores lentos en individuos blancos no hispanos en comparación con los hispanos (Claudio-Campos, Duconge, Cadilla, & Ruaño, 2015).

Tiopurinolmetiltransferasa (TPMT): El gen *TPMT* se encuentra localizado en el cromosoma 6p22.3, sus polimorfismos están implicados en el metabolismo de los antitumorales 6 mercaptopurina y 6-tioguanina utilizados en el tratamiento de las leucemias infantiles y para la inmunosupresión. Estos polimorfismos son responsables de la dificultad para alcanzar una dosis efectiva de estos fármacos en niños con leucemias. Los niños con deficiencia de *TPMT* presentan una toxicidad hematopoyética grave, y los que desarrollan una alta actividad requieren de mayores dosis para alcanzar un beneficio clínico (García-Ortíz, Gallegos-Arreola, Cantú, & Figuera, 2001).

Se conocen tres mutaciones con cambio de sentido frecuentes que desestabilizan la enzima y que dan lugar a su degradación rápida. En conjunto. Aproximadamente el 10% de las personas de raza blanca es heterocigoto y presenta una deficiencia parcial; la frecuencia de los heterocigotos en África y Asia es aproximadamente la mitad de ésta. La deficiencia parcial reduce el metabolismo y puede incrementar la eficacia del medicamento o incrementar su toxicidad, según la dosis administrada (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2008).

Transportadores: Los transportadores son uno de los campos menos experimentados en comparación a las enzimas. La escasez de sustratos e inhibidores específicos, así como la ausencia de parámetros farmacocinéticos que reflejen de manera adecuada la funcionalidad de estos compuestos limitan el campo de estudio y la objetividad de los resultados de forma práctica. Algunos ejemplos bien estudiados son la familia ABC (Puente de unión a ATP por sus siglas en inglés) destacando la Glucoproteína P (ABC-PgP) y la proteína de resistencia a múltiples drogas (MRP1/ABCC1, MRP2/ABCC2, MRP4/ABCC4), y el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP1B1) (Belloso & Redal, 2010).

Los genes *MRP1*, *MRP2*, *MRP3*, *MRP4* y *MRP5* constituyen una superfamilia de genes transportadores de fármacos implicados en la resistencia a quimioterapéuticos. *MRP1* y *MRP2* son transportadores canaliculares de aniones orgánicos multiespecíficos, pueden eliminar los conjugados de glutatión. Se presume que los polimorfismos de estos genes desempeñan una función importante en la respuesta clínica interindividual a muchos fármacos (García-Ortíz, Gallegos-Arreola, Cantú, & Figuera, 2001).

Blancos terapéuticos: El estudio de polimorfismos en genes que regulan la expresión de sitios de acción de fármacos es tan diverso como el número de familias de fármacos que conozcamos. Sin embargo, no es tan amplio el número de ejemplos que conocemos (Tabla 1), pero existen múltiples estudios orientados a predecir la acción farmacológica de drogas o de sus efectos adversos (Belloso & Redal, 2010).

Tabla 1. Ejemplos de la farmacogenética de blancos de acción farmacológica

Enzimas	Polimorfismos significativos y sus efectos	Sustratos farmacológicos	Impacto potencial
Vitamina K Epóxido Reductasa-VKORC1	Haplotipo A Haplotipo no A	Warfarina Acenocumarol	El polimorfismo de VKORC1 incrementa junto al CYP2C9 el riesgo de complicaciones hemorrágicas con el uso de warfarina y acenocumarol.
Factor V	La variante Leiden presenta la sustitución Arg560Glu	Estrógenos: Tamoxifeno y Ramoxifeno	Incrementa el riesgo de trombosis secundaria a fármaco. Uso aún no difundido en la terapéutica.
Receptores adrenérgicos B1 y B2 (ADRB1, ADRB2)	ADRB1: Ser49Gly mayor "Down regulation" inducido por agonista. Arg389Gly.- aumenta 4 veces la señal de transducción a la proteína Gs. ADRB2: Gly16Arg, Gln27Glu.- mayor down regulation.	Agonistas B-adrenérgicos Bloqueadores B-adrenérgicos	Posible asociación con la eficacia del tratamiento con beta-bloqueadores en insuficiencia cardiaca y a la mortalidad a 3 años luego de un evento coronario agudo. Variantes alélicas asociadas a mayor respuesta al uso de beta-bloqueadores en hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca.
Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico HER2	Ile655Val Efecto: sobreexpresión de la proteína	Trastuzumab	La utilización del fármaco se restringe a la población con cáncer de mama con sobre expresión de HER2.
K-RAS	Mutación del exón 1, codón 12 y 13.	Cetuximab	Menor respuesta terapéutica al uso de cetuximab con cáncer colorrectal.

Enzimas	Polimorfismos significativos y sus efectos	Sustratos farmacológicos	Impacto potencial
Transportador de serotonina SERT/SCLGA4	Repeticiones en tándem: Variante larga (L) Variante corta (S)	Inhibidores de la recaptación de serotonina	Menor respuesta y mayor riesgo de agitación e insomnio secundarios al uso de fluoxetina en individuos S/S. Mayor respuesta a la fluvaxamina en individuos L/L.

Fuente: Bellosso & Redal, 2010.

Logros y el futuro de la farmacogenómica

Tabla 2. Eficacias terapéuticas

Antineoplásicos	20%
Antihipertensivos	30%
Analgésicos	80%

Según datos de la FDA se encuentran 140 fármacos aprobados que ya incluyen información relacionada con la farmacogenética en sus etiquetas (desde el 2006 se modificó la norma de etiquetado con este apartado), sin embargo, el avance no logra concretarse en lo aplicado dado que la forma de mostrar la información no tiene un patrón entendible el cual pueda ser fácilmente identificado y comprendido por la población o interpretado por mayoría de los médicos. Por el contrario, la información inconsistente puede causar confusión y preocupación (Haga, Mills, & Moaddeb, 2014).

Las primeras decisiones tomadas a partir de los conocimientos otorgados por la farmacogenómica de parte de la FDA fueron en febrero de 2013 cuando se restringió el uso de medicamentos que contienen codeína en niños como tratamiento del dolor postoperatorio, secundario a la muerte de tres niños que metabolizaban la codeína más rápido (polimorfismos) alcanzando concentraciones letales de morfina (Claudio-Campos, Duconge, Cadilla, & Ruaño, 2015).

La demostración de mayor susceptibilidad a efectos adversos fatales (hemorragia digestiva aguda al utilizar AINES) por parte de individuos portadores de

al menos un SNP vislumbró el impacto económico (estancia hospitalaria, días laborales, costo de fármacos, etc.) y de salud (mortalidad, complicaciones, refractariedad, etc.) que podrían proveer pruebas determinantes de polimorfismos en proteínas de interés (Claudio-Campos, Duconge, Cadilla, & Ruaño, 2015). Los efectos adversos de los medicamentos son responsables de cerca del 11% de las readmisiones hospitalarias, motivo por el cual para gobierno comienza a representar una alternativa para optimizar los servicios de salud (Zielinski, y otros, 2015).

En puertorriqueños se demostró que al presentar al menos un *CYP2C9**2 o *3 se requerían dosis menores de warfarina de hasta 26% menores que las dosis conocidas para genotipos silvestres (Claudio-Campos, Duconge, Cadilla, & Ruaño, 2015).

Estudios actuales (2010) sobre warfarina sugieren que la prueba genética de *CYP2C9* y *VKORC1* (Complejo 1 de la subunidad de la epóxido reductasa vitamina K) reduce hasta en un 30% la tasa de hospitalización por sangrado o eventos tromboembólicos, lo que resaltó su efectividad para dosificar, lograr metas de anticoagulación y prevenir efectos adversos por anticoagulación (Claudio-Campos, Duconge, Cadilla, & Ruaño, 2015).

Se han comenzado a catalogar polimorfismos para poblaciones específicas, existiendo un reciente estudio donde se analizan hispanos, población que ha demostrado respuestas diferentes ante fármacos, sugiriendo que las variaciones interindividuales en la contribución ancestral incrementan aún más la variedad de polimorfismos (Claudio-Campos, Duconge, Cadilla, & Ruaño, 2015).

Claudio-Campos, y cols., en 2015 encontraron diferencias en el *CYP2C9**2 y *3 entre los mexicanos residentes en México y los México-Americanos, con una menor frecuencia de esta variación en los residentes en México (México-mestizos y México-Tapehuana), arrojando información sobre la diferencia de efectividad que puede tener un fármaco en poblaciones racialmente similares (Claudio-Campos, Duconge, Cadilla, & Ruaño, 2015).

Aún es compleja la aplicabilidad de la farmacogenómica sin embargo el desarrollo de conocimiento actual acerca de las variables genéticas nos acerca un poco más a agrupaciones prácticas que nos permitan comenzar a aplicar la farmacogenómica sin necesidad de pruebas costosas al alcance de muy pocos.

Por su parte, el senado de Estados Unidos de América ha propuesto recientemente la creación de un modelo colaborativo orientado al desarrollo de un sistema

de prescripción genómica (Genomic Prescribing System, o GPS), demostrando el interés estratégico sobre la “medicina personalizada” (Belloso & Redal, 2010).

El Consorcio de Implementación Clínica Farmacogenética (CPIC) de la Red de Investigación Farmacogenómica Clínico Farmacogenético fue establecido en 2009 por miembros de la Red de Investigación Farmacogenómica, personal PharmGKB y expertos en la farmacogenética, farmacogenómica y medicina de laboratorio, con el fin de hacer frente a la necesidad de orientación para los médicos y los laboratorios ya que existen pruebas de farmacogenéticas que deben utilizarse con prudencia en la clínica. Es decir, comenzó el sentido regulatorio de la farmacogenómica (Relling & Klein, 2011).

El CPIC, uno de los mayores reguladores hoy en día, ha establecido un marco extensible para la comprensión de los tipos y niveles de evidencia necesarios para justificar la incorporación de la farmacogenética en la práctica clínica. El plan es establecer y modificar las directrices de uso de genes/drogas mediante guías que le permitan a los médicos indicar y realizar de forma segura las pruebas genéticas e interpretar correctamente los resultados, de tal forma que, los primeros logros farmacogenéticos sean realmente eficaces (Relling & Klein, 2011).

El nuevo paradigma de la terapia individualizada debe combinar la información molecular (genética), no genética, demográfica y la observación clínica para definir el mejor tratamiento para un paciente tanto en la selección de fármacos como en su dosificación, con el objetivo de optimizar su experiencia terapéutica (Belloso & Redal, 2010).

Por el momento, el estado del conocimiento se restringe primariamente a disminuir el riesgo de toxicidades y usos innecesarios de drogas, en lo que algunos autores han denominado la “farmacogenética de seguridad” (Belloso & Redal, 2010).

Bibliografía

- Banda-Gurrola, S., Torres-Guevara, E.J., & Chavéz-Ramírez, H.J. (2010). Farmacogenética y farmacogenómica: hacia una medicina personalizada. *Rev Fac Med UNAM*, 53(2), 55-59.
- Belloso, W., & Redal, M.A. (2010). La farmacogenómica y el camino hacia la medicina personalizada. *Medicina* (Buenos Aires), 70(3), 265-274.

- Claudio-Campos, K., Duconge, J., Cadilla, C. L., & Ruaño, G. (2015). Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes in US Hispanics. *Drug Metabol Personal Ther*, 30(2), 87-105.
- Corno, A. (2014). "Farmacogenómica y el profesional farmacéutico". Qué es y por qué es importante para la profesión. *Pharm Care Esp.*, 16(5), 203-208.
- Di-Lonardo, A. (2005). *Actualizaciones terapéuticas dermatológicas y estéticas*. Recuperado el 4 de agosto 2015 de: www.atdema.com/pdfs/XV-reunion-05.pdf
- García-Ortíz, J. E., Gallegos-Arreola, M. P., Cantú, J. M., & Figuera, L. E. (2001). Farmacogenética y farmacogenómica. En G. Vázquez, *Genética clínica. Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias* (3ra ed.). México: Manual Moderno.
- García-Ortiz, J., Gallegos-Arreola, M. P., Cantú, J. M., & Figuera, L. E. (2001). Farmacogenética y farmacogenómica. En G. Vázquez, *Genética clínica. Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias*. EUA: Manual Moderno.
- González-Covarrubias, V. (2015). *Farmacogenética y farmacogenómica*, PDF. Recuperado 4 de agosto 2015 de: www.sabermas.umich.mx/archivo/secciones-antteriores/la-ciencia-en-pocas-palabras/102-numero-13/farmacogenetica-y-farmacogenomica.html
- Haga, S., Mills, R., & Moaddeb, J. (2014). Pharmacogenetic information for patients on drug labels. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 7, 297-305.
- Nussbaum, R. L., McInnes, R. R., & Willard, H. F. (2008). *Genética en Medicina* (7ma ed.). Barcelona, España: Elsevier Masson.
- Relling, M., & Klein, T. (2011). CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Nature Publishing Group*, 89(3), 464-467.
- Scibona, P., Angriman, F., Simonovich, V., Heller, M. M., & Belloso, W. H. (2014). Farmacogenómica Cardiovascular. *Arch Cardiol Mex*, 84(1), 25-31.
- Torrades, S. (2002). Farmacogenética: la medicina a la carta. *OFFARM*, 21(10), 126-130.
- Zielinski, D. C., Filipp, F. V., Bordbar, A., Jensen, K., Smith, J. W., Herrgard, M. J., Palsson, B. O. (2015). Pharmacogenomic and clinical data link non-pharmacokinetic metabolic dysregulation to drug side effect pathogenesis. *Nature Communications*, 6 (7101), 1-15. doi:10.1038/ncomms8101

La cronofarmacología y su importancia terapéutica

Sergio Alberto Viruete Cisneros
Hurí Sohad Álvarez Herrera
Iván Alejandro Valencia Pérez
Alan Miguel Fajardo Mejía

Debemos usar el tiempo sabiamente y darnos cuenta de que siempre es el momento oportuno para hacer las cosas bien.

Nelson Mandela

Ritmos biológicos

Es importante conocer que muchas funciones o procesos biológicos desde los inicios de la vida son llevados a cabo en ciclos con intervalos más o menos regulares y que estos a su vez tienen máximos y mínimos, a los cuales los diferentes organismos se han adaptado fisiológicamente para obtener el mejor provecho de estas variaciones como por ejemplo: el ciclo sueño-vigilia, la diuresis, la temperatura corporal, la presión arterial, las variaciones hormonales, entre otros, los cuales están presentes tanto en los humanos como en los animales y algunos propios de las plantas (Casamitjana, 2010) (Morera, 2015). Incluso podría pensarse que sin ellos no sería posible la vida ya que son un factor importante para mantener la homeostasis, pues si existieran irregularidades en estos ciclos, el ser se vuelve más susceptible a presentar un estado patológico y poner en riesgo su salud (Campos, Moreno, & Mendoza, 2008) (Ángeles, Rodríguez, Salgado, & Escobar, 2007).

Se han detectado 8 importantes características de los ritmos biológicos:

1. Su naturaleza es endógena
2. Están determinados genéticamente
3. Persisten en condiciones constantes
4. Pueden ser influenciados por factores ambientales
5. La ritmicidad es característica de cada especie

6. Cada sistema biológico posee varios osciladores
7. Pueden estar acoplados y jerarquizados
8. Su existencia se considera requisito de salud (Campos, Moreno, & Mendoza, 2008: 72).

Aunque estos ritmos biológicos tienden a ser constantes, existe la posibilidad de que sean modificados por factores externos como los ambientales y sociales entre otros, denominados *zeitgebers* (del alemán “dador de tiempo” o sincronizador) término acuñado por el científico alemán Jürgen Aschoff en la década de los cincuenta (Campos, Moreno, & Mendoza, 2008) (Casamitjana, 2010), dentro de los cuales se ha denominado a la luz como uno de los *zeitgebers* más importantes, ya que la activación o inhibición de muchos procesos en el organismo están regulados por el ciclo luz-oscuridad (Tamosiunas & Toledo, 2010).

Por el contrario, cuando un organismo se encuentra en aislamiento sin influencia de factores externos como en cuevas subterráneas, submarinos o bases polares, su ritmo biológico no estará sincronizado con el ambiental pues para eso se necesita de estos *zeitgebers*, sin embargo frente a estas circunstancias el organismo persiste expresando un ritmo endógeno el cual es más largo que 24 horas pero menos que 25, a esto le conoce como *free running*, por lo tanto si el organismo continúa aislado este ritmo se irá desfasando aproximadamente una hora del horario que marca el reloj. Al período de este ritmo se le denomina *tau* (Tamosiunas & Toledo, 2010) (Casamitjana, 2010).

Existen algunas patologías como el llamado *jet lag* que se presenta en los viajes largos en avión cuando se cruzan distintos husos horarios en donde el medio externo se desincroniza con el interno ocasionando un desajuste del sistema circadiano; esto mismo sucede con los trabajadores nocturnos, que trabajan de noche y duermen de día, tomando en cuenta que el punto temporal de menor eficiencia circadiana es a la 1:23 a.m. Estos pacientes pueden presentar deficiencias en habilidades psicomotrices, alteraciones en el ciclo sueño-vigilia, fatiga durante el día, trastornos gastrointestinales, cefaleas y alteraciones afectivas, a quienes les llevará de entre 5 a 10 días para poderse adaptar. Por lo que es de esperarse que la falta de conocimiento acerca de la fisiología de los ritmos biológicos puede ser la causante de accidentes y de mal rendimiento laboral (Casamitjana, 2010) (Ángeles, Rodríguez, Salgado, & Escobar, 2007).

También puede existir una desincronización interna en donde se pierde la relación entre el reloj biológico y el resto del organismo, en tal caso el reloj biológico sí está sincronizado con el medio externo, pero al momento de que éste pretenda enviar señales al resto del organismo no se efectuarán de manera adecuada. Esto suele suceder en trabajadores nocturnos, en personas con polimorfismos de los genes involucrados en la respuesta a las variaciones luz-oscuridad, en el envejecimiento, en pacientes con enfermedades cronicodegenerativas como la hipertensión, el cáncer, la obesidad y la diabetes donde se pierde la comunicación entre el reloj interno y los órganos periféricos, entre ellos el páncreas y el hígado (Ángeles, Rodríguez, Salgado, & Escobar, 2007) (Garaulet & Gómez, 2013).

Cronobiología

La cronobiología es una palabra derivada del griego *kronos* que hace referencia al tiempo, *bios* a la vida y *logos* al estudio (Garaulet & Gómez, 2013), por lo que es considerada una disciplina que estudia los ritmos biológicos en relación con el tiempo y que además examina los fenómenos periódicos que ayudan a los organismos vivos a adaptarse al ritmo solar y lunar junto con todas las variaciones fisiológicas que esto implica. La periodicidad de estos ritmos coincide con la determinación de ritmos geofísicos, con el control de relojes biológicos en el organismo y la manera en cómo estos son sincronizados por señales del medio externo (Shah & Meisenberg, 2014) (García, Sánchez, Martínez, & Llanes, 2011). Pero no fue sino hasta 1971, en que apareció la cronobiología médica como un apartado de la cronobiología recién nacida en el año 1960 (Ángeles, Rodríguez, Salgado, & Escobar, 2007).

Se acepta en la actualidad que alrededor del 10 al 30% del genoma humano queda bajo el control de relojes moleculares circadianos, además que es el ritmo mejor estudiado y conocido (Garaulet & Gómez, 2013). Se habla de ritmos “circadianos” cuando el período, o sea, el tiempo necesario para que las características vuelvan a repetirse, es de aproximadamente un día (24 horas \pm 4), éstos son los más comunes como por ejemplo: el ritmo sueño-vigilia, la temperatura corporal, el pH gastrointestinal, el flujo sanguíneo, el tránsito intestinal y vaciado gástrico, la permeabilidad de las membranas, la presión arterial, los valores de células sanguíneas y hemoglobina, la viscosidad sanguínea, la actividad plaquetaria, la

actividad enzimática hepática, el pH urinario, la actividad renal, secreción de algunas hormonas como la melatonina y la hormona del crecimiento, la reactividad bronquial, los niveles sanguíneos de LDL y HDL, la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina, etc. (Casamitjana, 2010) (Campos, Moreno, & Mendoza, 2008) (Morera, 2015).

Claros ejemplos son los ritmos hormonales como el de 17-hidrocortisol que presenta un máximo entre las 6 y las 8 de la mañana, con un descenso por la tarde y un mínimo a media noche, las concentraciones plasmáticas de sodio, potasio, aminoácidos y glucosa siguen una curva similar a los corticoides. Todo esto ayuda a una producción de energía de acuerdo con las necesidades para poder realizar las actividades en el estado de vigilia. Del mismo modo las catecolaminas en sangre tienen su valor máximo entre las 5 y 7 am, mientras que la hormona del crecimiento y la melatonina predominan en la noche (Morera, 2015) (Tamosiunas & Toledo, 2010).

Como se mencionó anteriormente, la presión arterial sigue también un ritmo circadiano con valores sistólicos y diastólicos máximos por la mañana y mínimos a últimas horas de la noche. Además, se ha demostrado que las personas sanas suelen presentar descensos de presión arterial que varían entre un 10 y un 20% durante el sueño. También los valores de hemoglobina y hematocrito presentan un pico matinal que repercute en la viscosidad sanguínea. Al igual, el vaciado gástrico y el tránsito intestinal son más rápidos por la mañana. Por el contrario, los eosinófilos siguen una curva inversa con un mínimo por la mañana y un máximo por la noche. Por la noche hay un incremento de LDL y una disminución de HDL, menor tolerancia a la glucosa y mayor resistencia a la insulina, lo que nos lleva a considerar más perjudicial comer más por la noche que por la mañana (Tamosiunas & Toledo, 2010).

Variable	Valor máximo	Valor mínimo
Ritmo sueño-vigilia	Día	Noche
Temperatura corporal	Tarde	Amanecer
pH gastrointestinal	Noche	Mañana
Tránsito intestinal y vaciado gástrico	Mañana	Noche
Corticoides	Mañana	Noche

Variable	Valor máximo	Valor mínimo
Nivel de Na, K, glucosa y proteínas plasmáticas	Mañana	Noche
Presión arterial	Mañana	Noche
Frecuencia cardíaca	Mañana	Noche
Hematocrito y hemoglobina	Mañana	Noche
Viscosidad sanguínea	Mañana	Noche
Valores de eosinófilos	Noche	Mañana
Actividad plaquetaria	Mañana	Noche
Acidez urinaria	Noche	Día
Actividad renal		
Secreción de melatonina y la hormona del crecimiento	Noche	Día
Reactividad bronquial	Noche	Día
LDL	Noche	Mañana
HDL	Mañana	Noche
Tolerancia a la glucosa	Mañana	Noche
Resistencia a la insulina	Noche	Mañana

El sistema circadiano está formado por:

1. *Núcleo central (reloj biológico)*: Que en los mamíferos se encuentra en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ), en el cual se ha estudiado que, su oscilación circadiana intrínseca está determinada genéticamente y los genes identificados son *Per*, *Cry*, *Tim*, *Clock*, *Bmal1*.
2. *Vías de sincronización (aférentes y eférentes)*: Las cuales se encargan de proporcionar al reloj información externa como la luz, la cual es transmitida hacia el NSQ por el tracto retinohipotalámico (RHT) para mantener una congruencia entre el reloj y el medio ambiente. Las vías eférentes son las que transmiten las señales a los sistemas efectores algunos ejemplos son: el eje hipotálamo-hipofisarios-suprarrenal, los sistemas cardiovascular, inmunitario, hematopoyético, el ciclo celular, la glándula pineal, etc.

3. *Efectores subsidiarios al núcleo central (osciladores periféricos)*: Estos se encuentran en casi todos los tejidos del organismo, con células que poseen propiedades genético-moleculares similares a las del NSQ, subsidiarias a éste, por vía autonómica o neuroendocrina (Ángeles, Rodríguez, Salgado, & Escobar, 2007) (Tamosiunas & Toledo, 2010).

Este sistema además posee diferentes “neurotransmisores” como el ácido gamma-amino-butírico (GABA), el glutamato y la serotonina sin olvidar que estos neurotransmisores son “blanco” de muchos de los agentes psicotrópicos y neuroprotectores que se utilizan en la actualidad, por ejemplo: las benzodiazepinas (BZD), los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) o los neuroprotectores como memantina y riluzole. También posee algunos “neuromoduladores” en sus diferentes componentes anatómicos (Tamosiunas & Toledo, 2010).

Los ritmos “ultradianos” (frecuencia de 0.5-20 horas) son en los que el período del ritmo es menor a 20 horas, algunos ejemplos son: la frecuencia cardíaca y respiratoria, la capacidad de pasar desde un sueño ligero a un estadio de sueño profundo (sueño REM, MOR o paradójico) y regresar nuevamente a sueño de ondas lentas hasta alcanzar de nuevo el sueño REM, la capacidad de atención, la tendencia a fantasear, la actividad peristáltica gastrointestinal, el ciclo hambre-saciedad, la secreción fásica de neurotransmisores y la secreción pulsátil de hormonas, entre otros.

En cambio, los ritmos “infradianos” son aquellos donde el período es mayor a 28 horas, como en el ciclo menstrual femenino, incluso se puede hablar de ritmos circaestacionales, sincronizados con las estaciones del año como los períodos de hibernación o migración en los animales y la caída de las hojas o floración en las plantas (Casamitjana, 2010) (Campos, Moreno, & Mendoza, 2008) (Morera, 2015).

Cronofarmacología

La cronofarmacología es el estudio a la respuesta de los medicamentos en el ser humano de acuerdo al estado biológico en que éste se encuentre, lo que dependerá a su vez del momento del día que se administren, pero también estudia la influencia que estos medicamentos puedan ejercer en la interacción entre los pro-

cesos biológicos (tanto a nivel celular, tisular, del individuo en su conjunto, así como con su entorno) y los ritmos biológicos así como los efectos deseados y no deseados (Casamitjana, 2010) (Morera, 2015) (Tamosiunas & Toledo, 2010), por lo que se infiere que no sólo es necesaria la cantidad ideal de un medicamento, sino también saber administrarla en el momento correcto (Ángeles, Rodríguez, Salgado, & Escobar, 2007).

Esto a su vez ha puesto en marcha un mejor diseño y evaluación de sistemas de administración de fármacos que liberan un agente bioactivo a un ritmo que idealmente coincide con la exigencia biológica de alguna determinada enfermedad (Ramgopal, Thome, & Loddenkemper, 2013).

Campos y colegas mencionan las características más comunes de un ritmo cronofarmacológico (Campos, Moreno, & Mendoza, 2008):

- *Período* (ζ): También llamado longitud del ciclo, es la duración de un ciclo completo, es decir, el intervalo de tiempo entre dos puntos de referencia idénticos. Este parámetro comúnmente se expresa en unidades de tiempo (segundos, minutos, horas, días, meses o años).
- *Acrofase* (θ): Corresponde a la hora del día en que la variable estudiada adopta el valor más alto.
- *Nadir* (N): Hace referencia a la hora del día en que la variable estudiada adopta el valor más bajo.
- *Amplitud* (A): Representa la mitad de la diferencia entre el valor más alto y el más bajo de la variable analizada.
- *Mesor* (M): Se refiere a la media aritmética de todos los valores obtenidos de la variable medida durante un período (p. 71).

Nos podríamos preguntar entonces, ¿qué importancia tienen estos conocimientos sobre la administración de los medicamentos? Con base en los estudios que se han realizado en los últimos años, se ha podido observar que varias patologías tienden a presentarse o incrementarse en ciertas horas específicas del día o incluso en algunas épocas del año (Casamitjana, 2010), por lo tanto, es de esperarse que la respuesta a algún fármaco o tóxico con la misma dosis también sea diferente según su hora o época de exposición, con lo que el momento en que se administran los medicamentos específicos para estas patologías es crucial para obtener resultados terapéuticos favorables (Campos, Moreno, & Mendoza, 2008).

Del mismo modo, los perfiles de seguridad varían con la hora del día, lamentablemente a pesar de los estudios realizados que nos expresan la importancia de estas variaciones, llegan a ser raramente consideradas por los médicos (Dallmann, Brown, & Gachon, 2014).

Increíblemente, estas observaciones han estado presentes durante gran tiempo en la historia de la medicina pues en el año 400 a. C., Hipócrates notó que la somnolencia diurna indicaba la presencia de la enfermedad y la falta de sueño por la noche podría indicar el dolor y sufrimiento. Después, por la época medieval ya se tenía registro de variaciones en comportamiento de algunas enfermedades como el asma, pues se observó que los síntomas se agravaban a determinadas horas del día. La verdad es que no estaban muy alejados de lo que se sabe hoy en día, ya que gracias a estudios realizados en roedores se conoce que la absorción y distribución de algunos medicamentos son dependientes de la hora del día ya que las funciones bioquímicas, moleculares, metabólicas, fisiológicas y conductuales están en constantes cambios cíclicos en función del tiempo (Campos, Moreno, & Mendoza, 2008) (Dallmann, Brown, & Gachon, 2014).

Un claro ejemplo de lo mencionado anteriormente es cuando amanece; en ese momento las funciones de nuestro organismo se aceleran, preparando al organismo para el aumento de actividad física que se aproxima, por lo tanto, en la mañana la presión sanguínea se eleva, la frecuencia cardíaca también aumenta y la sangre presenta su máxima coagulación en estos momentos (Casamitjana, 2010) (Prado, 2004). Estos cambios son causa de una mayor incidencia de infartos de miocardio preferentemente a primera hora de la mañana y no por la tarde o noche. Por el contrario, la presentación de asma tiene normalmente predominancia nocturna debido a que la reactividad bronquial es máxima por la noche; mecanismo regido por los ciclos de los mediadores inflamatorios, citoquinas, histamina, leucotrienos específicos y catecolaminas, así como por factores que por la noche predisponen a ella, como diámetro bronquial y disminución de volumen pulmonar, junto con el menor nivel de secreción de hormonas corticoides a estas horas (Casamitjana, 2010).

Molina, nos menciona algunas pautas a seguir en algunas enfermedades que se ha podido observar un patrón circadiano en su hora de presentación o incremento en los signos y síntomas: (Molina, 2015)

Hipercolesterolemia: El colesterol se sintetiza entre la medianoche y la madrugada, por ello debe tomarse la medicación hipocolesterolemizante a última hora de la tarde con el fin de alcanzar su efecto máximo a las dos o tres horas.

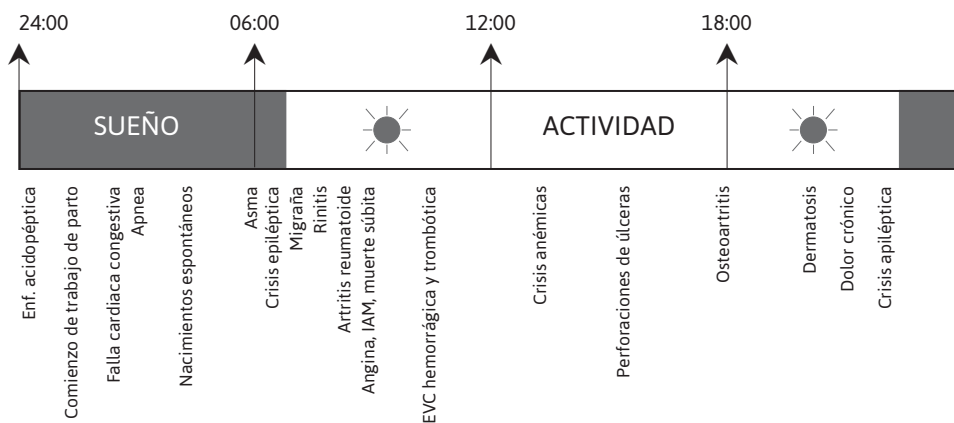
Hipertensión: La presión arterial sube durante el período comprendido entre las seis y las doce de la mañana, disminuyendo por la tarde y noche, por lo que se recomienda tomar la medicación antihipertensiva por la tarde o la noche.

Artritis reumatoide: Los síntomas se manifiestan generalmente a la hora del despertar. Se recomienda administrar la medicación el día anterior por la tarde o la noche.

Osteoartritis: Los síntomas aumentan por la tarde. El tratamiento se debe administrar por las mañanas.

Administración de corticoides: El organismo libera corticoides al máximo en torno a las ocho de la mañana. Por ello conviene adaptar la administración a este ritmo circadiano, administrándolo a la misma hora: entre ocho y nueve de la mañana (Molina, 2015).

Figura 1. Muestra las horas de un ciclo circadiano en donde se manifiestan con mayor frecuencia o intensidad algunos procesos fisiológicos y patológicos



De la cronofarmacología también se destacan algunos conceptos como, la “cronofarmacocinética, cronoestesia, cronoergia, cronotoxicidad y cronoterapia” los cuales hay que tomarlos en cuenta para poder comprender los cambios

que los medicamentos pudieran manifestar en un organismo pues sus funciones bioquímicas, hormonales, fisiológicas y patológicas son capaces de modificar la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos de acuerdo con la hora del día y estado biológico en el que se encuentre un paciente (Tamosiunas & Toledo, 2010). Incluso se ha acuñado el término cronopsiquiatría a la variación en el estado de ánimo en ciertos pacientes maniaco-depresivos. Estos ritmos de larga duración en el humor parecen tener un período de aproximadamente un año (circanual); lo que puede verse reflejado en una mayor incidencia de suicidios al final de la primavera (Campos, Moreno, & Mendoza, 2008).

Se define la “cronofarmacocinética” como “la variación temporal de los procesos farmacocinéticos como la absorción, la distribución, el metabolismo o biotransformación y la excreción de los medicamentos. Plantea que la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas, tisulares y excretas de un fármaco y/o sus metabolitos serán diferentes dependiendo de la hora del día o época del año en que dicho fármaco se administra y por lo tanto la relación concentración-efecto determinará cambios en la magnitud o intensidad del efecto farmacológico y/o tóxico” (Campos, Moreno, & Mendoza, 2008).

Se ha demostrado que existen variaciones rítmicas diarias en cuanto al proceso cinético de “absorción” de los medicamentos, un ejemplo son: las benzodiazepinas cuyo tiempo medio de absorción es para algunas de dos a tres veces mayor por la tarde, en comparación con la mañana, en cambio, para algunos medicamentos como la indometacina que cuando es administrada por la mañana se obtiene una mejor biodisponibilidad que la obtenida en las últimas horas del día y durante la noche.

Otro fenómeno de la cronofarmacocinética es la variación temporal de la “distribución” de los medicamentos, con lo que también se han detectado ritmos circadianos en la producción hepática de proteínas plasmáticas con capacidad de fijar medicamentos (albúmina, glucoproteínas α -1, etc.) hecho que se relaciona con la unión máxima a proteínas en la fase de actividad de algunos medicamentos en los humanos como la lidocaína, valproato, diazepam o carbamazepina, recordando que las concentraciones plasmáticas de proteínas alcanzan su acrofase en la mañana y su nadir durante la noche. También existen ritmos circadianos en la producción de otras proteínas que transportan hormonas como la transcortina, que transporta cortisol, la cual alcanza su nivel mínimo diario en la madrugada,

en el momento en que el cortisol alcanza su máxima secreción (Campos, Moreno, & Mendoza, 2008).

Del mismo modo la tasa “metabólica” del hígado dada por la activación de enzimas que ayudan a la biotransformación de muchos medicamentos y xenobióticos se presenta en ciclos circadianos al igual que el flujo hepático los cuales son máximos a media mañana y así lo serán tanto las conjugaciones (acetilación) como las reducciones y oxidaciones. El flujo hepático es muy importante para varios medicamentos cuya depuración depende de la circulación hepática, como es el caso del propranolol en el cual se ha observado que su absorción es más elevada y completa durante el día en las personas con actividad diurna.

Al igual que el hígado, las funciones renales presentan ritmos circadianos lo que permite obtener cambios durante el día en el filtrado glomerular, la secreción tubular, la circulación renal, el pH urinario y la reabsorción tubular proximal y distal; conocimiento que debe aplicarse sobre todo en los medicamentos donde cuya “eliminación” es por medio de la orina, entonces, un medicamento que tuviera como efecto no deseado el daño renal debe administrarse hacia el mediodía, momento en que el flujo de orina es mayor y la concentración esperada del fármaco en la orina será, por ende, menor. Del mismo modo el pH de la orina cambia de acuerdo a la hora, siendo más ácido por la noche, por lo que dependiendo de la naturaleza del fármaco (ácida/básica) va a ser su hora de eliminación; los medicamentos ácidos predominantemente se excretan durante el día, y los básicos durante la noche. Todo ello importará cuando se busca el momento u hora del día en que la administración permita alcanzar mayor eficacia y los mínimos efectos indeseables (Campos, Moreno, & Mendoza, 2008) (Casamitjana, 2010).

Por otro lado, la “cronoestesia” estudia el fenómeno de la interacción entre fármaco-receptor considerando la susceptibilidad del sistema a lo largo del día.

Algunos ejemplos de estas definiciones tanto cronofarmacocinéticas como cronoestésicas es la respuesta al organismo a la administración de corticoides, la cual es mejor en la mañana, por el contrario, la digoxina presenta una T_{max} significativamente menor cuando se administra la misma dosis en la mañana que por la noche. Del mismo modo, la teofilina y cisplatino administrados en la noche tienen mejor perfil de eficacia y seguridad que en otro momento del día (Morera, 2015).

Otro ejemplo es el del ácido acetilsalicílico que presenta mejor tolerancia digestiva administrado a las 22 horas que a las 10 de la mañana, del mismo modo se

han realizado estudios sobre el beneficio de la disminución en la presión arterial cuando es administrada por la noche (González, 2009) (Casamitjana, 2010).

La “cronoergia” toma en cuenta la respuesta del organismo a una sustancia farmacológica, en función del tiempo, considerando las variables cronoestésicas y cronofarmacocinéticas. Así como la “cronotoxicidad” que estudia la vulnerabilidad de un individuo a los efectos tóxicos de la medicación en función de los ritmos biológicos y por último la “cronoterapia” la cual tiene como principio general la optimización de los tratamientos (Tamosiunas & Toledo, 2010).

En el área de la oncología se ha estudiado mucho el impacto que estos ritmos biológicos y la cronofarmacocinética tienen sobre los medicamentos anticancerosos en donde es fundamental buscar el momento de mínimo daño para el organismo al mismo tiempo que el de máxima eficacia, dada la alta toxicidad de la medicación y la gran necesidad de controlar los efectos adversos. Es importante mencionar que la duración del ciclo celular varía según el tipo de tejido, siendo la duración promedio del ciclo completo de aproximadamente 24 horas.

La estrategia terapéutica consistirá en administrar el fármaco en el momento que los tejidos sanos estén en mínima fase de replicación, dado que la mayoría de medicamentos antineoplásicos son citotóxicos para las células en división. Como característica importante se sabe que los tejidos sanos presentan actividad metabólica y celular con periodicidad circadiana, mientras que los tejidos cancerosos tienden a perder esta periodicidad y a dividirse de forma aleatoria.

Así, por ejemplo, en la administración de doxorubicina-cisplatino la mejor tolerancia se consigue administrando a las 6 horas, la doxorubicina y el cisplatino a las 18 horas. Así como la enzima timidilato-sintetasa, esencial para la síntesis de ADN, es la única enzima que sintetiza *de novo* al nucleótido deoxitimidilato monofosfato, requerido para la síntesis del ADN. La inhibición de esta enzima detiene la división celular y es el mecanismo de acción fundamental del 5-Fluorouracilo (5FU), el cual debería darse en dosis bajas por la noche y altas en el día, sin olvidar que lo ideal sería darlo en el momento de menos mitosis (Nadir) del ritmo circadiano del tejido sano o en su caso durante la acrofase o pico máximo mitótico del cáncer en cuestión. Así se dañaría menos a las células sanas y sería más agresivo contra las células cancerosas. La síntesis de DNA en células tumorales presenta cambios diarios con un rango máximo entre las 12 y 16 horas. Ángeles y colegas, describen que el índice mitótico de los carcinomas mamarios humanos muestra

ciclos circadianos, con un pico máximo cercano a las 15 horas del día (Ángeles, Rodríguez, Salgado, & Escobar, 2007).

Cronofarmacología y anestesia

Dentro de los medicamentos ampliamente investigados en la cronofarmacología cabe mencionar a los que se utilizan en anestesia, tales como anestésicos locales, los barbitúricos, los relajantes musculares y los opioides (Boom *et al.*, 2010). En 2004, (Debon *et al.*) realizaron un estudio en el que se pusieron a prueba a 91 mujeres las cuales se encontraban en la primer etapa del trabajo de parto y se les administraron 10 µg de Sufentanilo por vía intratecal, posteriormente se midió y se analizó la duración de la acción intratecal del Sufentanilo para determinar la variación periódica diaria. Los análisis revelaron una duración media de la analgesia de 93 ± 3.8 min. Y se encontró un altamente significativo ritmo de 12 horas. Con dos picos durante el día: uno cerca de la medianoche (0.78 ± 0.6 horas) y el otro en el mediodía (12.78 ± 0.6 min.). Y la amplitud de este componente de 12 horas fue de 16.1 ± 5.5 minutos. Concluyeron que la duración de la analgesia intratecal del Sufentanilo mostraba un patrón con un 30% de variaciones a lo largo del día, las cuales eran definidas por los picos que se presentaban en la acción del medicamento al mediodía y a la medianoche (Debon *et al.*, 2004).

Del mismo modo, en 2010 (Boom *et al.*) realizaron un estudio en el cual se utilizó una fuente de calor para inducir el dolor, con lo que se administró 2.1 g/kg de Fentanilo intravenoso durante 90 segundos. Posteriormente se tomaron las medidas de dolor causadas mediante calor cada 10 minutos durante 3 horas.

Los resultados del estudio mostraron que el Fentanilo tenía un mayor efecto analgésico al comenzar la tarde y casi comenzando la noche (entre 2 p.m. y 8 p.m.) y un menor efecto analgésico de las primeras horas de la madrugada hasta las primeras horas de la mañana (entre 2 a.m. y 8 a.m.) (Boom *et al.*, 2010).

Cronofarmacología y antihipertensivos

La hipertensión es el mayor factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular y la principal causa de mortalidad a nivel mundial en la mayoría de las regiones de la OMS, incluyendo África (Okeahialam, Ohihoin, & Ajuluchukwu, 2012).

En 2011 (Friedman y Banerji) realizaron un estudio en pacientes con diabetes tipo 2, a quienes se les midió la tensión arterial inicialmente por 48 horas y después anualmente durante una media de 5.4 años.

Se encontró que tomar los fármacos antihipertensivos a la hora de acostarse reduce significativamente el riesgo de muerte cardiovascular, infarto al miocardio y un accidente cerebrovascular que dando el antihipertensivo a la hora de levantarse por las mañanas.

Del mismo modo, en 2012 (Okeahialam, Ohihoin, & Ajuluchukwu) realizaron un subanálisis de un estudio sobre cronoterapia con fármacos antihipertensivos en Nigeria. Se analizó una subpoblación en quienes la enfermedad fue controlada después de 12 semanas de monoterapia con diuréticos. A una parte de dicha población se le administraba su tratamiento por la mañana y a la otra por la noche.

En los resultados se observó que los pacientes que recibieron su tratamiento por la noche tenían significativamente valores más bajos de presión sanguínea sistólica y diastólica, teniendo así mejores resultados terapéuticos.

Cronofarmacología y epilepsia

La epilepsia es un síndrome neurológico no transmisible que se caracteriza por un conjunto de descargas anormales, sincrónicas y exageradas de la corteza cerebral (Dávila, Delgado, Candia, & Álvarez, 2014).

Afecta a casi el 1% de la población y a pesar de la gran variedad de medicamentos utilizados para tratarla, aproximadamente un tercio de los pacientes continúan teniendo convulsiones sin importar la terapia. Debido a esto existe una necesidad de mejorar las estrategias terapéuticas utilizadas en la epilepsia, como lo podría ser el desarrollo de modelos de predicción e identificación de los períodos riesgosos de sufrir convulsiones, y un correcto empleo de la cronofarmacología.

La cronoterapia optimiza la disponibilidad del fármaco para cada enfermedad por individual, tomando previamente en cuenta los síntomas que siguen un patrón periódico. Además, previene la regulación a la alta o a la baja de los receptores durante los períodos de menor necesidad, permitiendo una eficiencia óptima durante los períodos de exacerbación de la enfermedad.

En la epilepsia generalmente se observa una relación entre las apariciones de los ataques con los ciclos circadianos, el ciclo sueño/vigilia, variaciones estaciona-

les, infecciones, etc. Por lo que esto la hace una excelente candidata para enfoques de tratamiento cronofarmacológico. Por ejemplo, se han descrito patrones convulsivos relacionados con su localización en el EEG. Las convulsiones del lóbulo temporal tienden a manifestarse más en la tarde, las del lóbulo frontal ocurren mayormente por la mañana, mientras que las del lóbulo occipital y parietal no son tan comunes. Las convulsiones generalizadas se documentan con más frecuencia en la madrugada.

En un estudio realizado se probó la eficacia de la dosificación diferencial de la carbamazepina y fenitoína en pacientes con epilepsia. El estudio se realizó en 52 pacientes los cuales fueron divididos en un grupo control y un grupo de estudio. Los pacientes del grupo de estudio fueron tratados constantemente con una dosis total aplicada a las 8 p.m. Los pacientes del grupo control fueron tratados con regímenes de entre una y dos dosis al día. Los resultados arrojaron que los sujetos pertenecientes al grupo de estudio eran más propensos a alcanzar niveles terapéuticos del medicamento en las siguientes 4 semanas de tratamiento en comparación con los controles.

Otro estudio orientado hacia la dosificación diferencial se realizó en 18 pacientes con ataques epilépticos nocturnos o de madrugada tratados con medicamentos convencionales antiepilépticos. Los pacientes fueron tratados con una estrategia en la que la dosis de la tarde, era el doble que la de la mañana, consiguiendo una dosis total de medicamento constante en todo el día. Como resultado se obtuvo que, de los 18 pacientes, 11 de ellos se encontraron libres de crisis epilépticas en un tiempo medio de seguimiento de 5.3 meses, y 4 de ellos presentaron una reducción de crisis de entre el 75-90%. Esto demuestra que administrando el fármaco a la hora adecuada y con la dosis correcta se disminuye significativamente la aparición de estas crisis.

La cronoterapia permite controlar de manera eficaz la manifestación de crisis epilépticas, limita la aparición de efectos adversos y brinda la ventaja de poder tratar a un paciente por individual (Ramgopal, Thome, & Lyoddenkemper, 2013).

Cronofarmacología y diabetes

En el año 2012, (Carranza & López) realizaron un estudio sobre la cronofarmacología de la repaglinida. El estudio se realizó en 20 voluntarios sanos (10 hombres

y 10 mujeres) y consistió en la comparación entre los niveles de glucemia antes y después de haber ingerido placebo y repaglinida según correspondiera en el desayuno, comida y cena. La administración de repaglinida y del placebo fue prescrita por vía oral, 1 mg, 5 minutos antes de la ingestión de alimentos.

Los resultados demuestran que con el uso de repaglinida, hubo una notable disminución de la glucemia a las dos horas después de cada alimento a comparación de la utilización de placebo. Sin embargo, se observa que el efecto de la repaglinida sobre la glucemia después de dos horas de la cena, es cerca del 50% menor a comparación de su efecto ejercido en la mañana y en la tarde. Por lo que se sugiere consideración a la hora de prescribirla como tratamiento de la hiperglucemia postprandial nocturna.

Cronofarmacología y artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica inflamatoria que puede causar daño en las articulaciones, manifestaciones extraarticulares y discapacidad. Los síntomas incluyen fatiga, dolor en las articulaciones e inflamación y matutina rigidez de las articulaciones, la reducción de la calidad de la vida y la capacidad de mantener un empleo remunerado (Buttgereit *et al.*, 2013). Frecuentemente presenta variación nocturna y exacerbación de sus síntomas durante la mañana. Esta enfermedad está mediada por citoquinas principalmente IL-6.

Los pacientes sufren estos episodios durante la madrugada, esto puede tener una relación con el aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias durante las primeras horas del día. Esta enfermedad y sus síntomas tiene un rol junto con el ciclo circadiano, que como sabemos la fisiología del cuerpo humano está regulado las 24 horas por un ritmo; Esta “variación” que presenta dicha enfermedad está regulada por el ciclo circadiano sobre órganos y células inflamatorias. Además, otra función del reloj circadiano es regular la expresión de genes por lo tanto tiene una relación en la progresión de esta enfermedad autoinmune.

Las células del sistema inmune durante los procesos inflamatorios que tienen relación con el ciclo circadiano son: mastocitos, natural killers, eosinófilos, basófilos, linfocitos T y macrófagos. Un papel importante es el linfocito T CD4+ el cual es considerado un mediador clave de la artritis reumatoide, pues juega un papel importante en lo que es el inicio y el desarrollo de la patología. El reloj biológico

regula los procesos de patogénesis de la artritis reumatoide como son las citoquinas inflamatorias por las células inmunes, además de adipocinas y receptores nucleares los cuales también tienen un papel en el desarrollo de la enfermedad.

Esto es útil para saber cómo la respuesta inflamatoria está regulada por ese “reloj” para desarrollar regímenes de cronoterapia, no sólo para la artritis reumatoide sino también en otros problemas inflamatorios y desarrollar nuevos tratamientos (Gibbs & Ray, 2013).

En 2010, se realizó un estudio en el cual se trataron a 288 pacientes con artritis reumatoide, divididos en 2 grupos, a los cuales se les administró tanto prednisona de liberación modificada como de liberación inmediata, de los cuales 249 continuaron con la terapia de la prednisona después de 9 meses de tratamiento. Posteriormente, los siguientes 3 meses se compararon los efectos que tenía la administración del medicamento. Los resultados mostraban que un grupo al cual se le había administrado el medicamento por la mañana mostraban una mejoría mayor, a diferencia del grupo al cual no se tomó en cuenta la hora de administración (Buttgereit *et al.*, 2010).

Conclusión

A pesar de la cantidad de estudios que se han hecho sobre algunos medicamentos en donde demuestran que el tiempo de administración es muy importante para obtener resultados terapéuticos favorables y menos efectos secundarios, estos se siguen administrando sin tomar en cuenta lo antes mencionado, por lo que la FDA ha sugerido una serie de parámetros adicionales a tomar en cuenta, tales como:

1. Tiempo de administración de los medicamentos.
2. Hábitos y patrones normales de sueño del paciente.
3. Factores biológicos que están relacionados con el tiempo, al igual que los trastornos estacionales.

El verapamil (COER-24) se ha convertido en el primer agente cronofarmacológico aprobado por la FDA. Este diseño permite la administración nocturna, pero retrasando la liberación por 4 a 6 horas. Lo que proporciona mayores concentraciones de la droga en sangre durante las primeras horas de la mañana, momento del día que se incrementan los niveles de presión arterial (Morera, 2015).

Tanto impacto ha tenido este tema de la cronobiología sobre la clínica médica sobre el diagnóstico o tratamiento de ciertas patologías que en la actualidad ya se puede hablar de algunas especialidades como “cronocardiología”, “cronopsiquiatría” o “cronooncológica”, disciplinas que se añaden a las ya establecidas “cronofisiología” y “cronofarmacología” (Ángeles, Rodríguez, Salgado, & Escobar, 2007) (Tamosiunas & Toledo, 2010).

Por lo que, en varios lugares del mundo, incluyendo a México, se realizan investigaciones cronobiológicas en relación con algunas patologías como la obesidad y el síndrome metabólico; así como los cambios que suceden desde la infancia hasta la edad adulta, y los trastornos de la ritmicidad que se presentan con la vejez. Incluso, ya hay industrias farmacéuticas que comienzan a diseñar fármacos basados en la cronobiología para liberarse en horas específicas del ritmo circadiano (Ángeles, Rodríguez, Salgado, & Escobar, 2007).

Podemos concluir con estas investigaciones realizadas, que la prescripción de un medicamento no es tan fácil como parece, pues hay muchas variables que pueden modificar los ritmos biológicos de cada paciente lo que no le podría permitir tener los mismos resultados terapéuticos de un medicamento en común a la misma dosis con otro paciente, lo que nos lleva a pensar que el tratamiento debe ser individualizado de acuerdo con la naturaleza rítmica del individuo y a las características del ámbito en el que se desenvuelve. Del mismo modo, el conocimiento del fenómeno cronofarmacológico señala que los esquemas tradicionales de administración de medicamentos a dosis fijas, deben ser reconsiderados en un futuro, lo que ayudará a precisar las condiciones y el momento óptimo para la administración del tratamiento, esto a su vez incrementará la eficacia terapéutica y reducir incluso los efectos secundarios o tóxicos de los fármacos (Campos, Moreno, & Mendoza, 2008) (Ángeles, Rodríguez, Salgado, & Escobar, 2007) (Molina, 2015).

Una forma de lograr un mejor avance de la cronobiología médica será incluir un cambio en la enseñanza y formación de los futuros médicos, incluyendo temas de interés y que probablemente lleguen a ser un pilar importante en la farmacología como la cronofarmacología, que sin duda a su vez, ayudará en un mejor conocimiento de la prevención y tratamiento de distintas patologías (Ángeles, Rodríguez, Salgado, & Escobar, 2007).

Bibliografía

- Ángeles, M., Rodríguez, K., Salgado, R., & Escobar, C. (2007). Cronobiología médica. Fisiología y fisiopatología de los ritmos biológicos. *Rev Fac Med UNAM*, 50(6), 238-241.
- Boom, M., Grefkens, J., Dorp, E. V., Olofsen, E., Lourenssen, G., Aarts, L., ... Sartton, E. (2010). Opioid chronopharmacology: influence of timing of infusion on fentanyl's analgesic efficacy in healthy human volunteers. *J Pain Res*, 3, 183-190.
- Buttgereit, F., Mehta, D., Kirwan, J., Szechinski, J., Boers, M., Alten, R. E., ... Saag, K. G. (2013). Low-dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial (CAPRA-2). *Ann Rheum Dis*, 72, 204-210.
- Campos, A. E., Moreno, L. A., & Mendoza, N. (2008). Cronofarmacología: variaciones temporales en la respuesta a los medicamentos. *Rev Fac Med UNAM*, 51(2), 70-74.
- Carranza, J., & López, S. (2012). Influencia del horario de administración en el efecto de los antidiabéticos. Cronofarmacología de la repaglinida. *Med Int Mex*, 28(6), 564-567.
- Casamitjana, N. (2010). Cronofarmacología. *Centro de Información del Medicamento del Colegio de Farmacéuticos de Barcelona*, 58-62.
- Dallmann, R., Brown, S. A., & Gachon, F. (2014). Chronopharmacology: New Insights and Therapeutic Implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 54, 339-361.
- Dávila, M., Delgado, J., Candia, M., & Álvarez, G. (2014). Calidad de vida relacionada con la salud en niños con epilepsia de un hospital mexicano. *Rev Neurol*, 59(2), 63-70.
- Debon, R., Boselli, E., Guyot, R., Allaouchiche, B., Lemmer, B., & Chassard, D. (2004). Chronopharmacology of Intrathecal Sufentanil for Labor Analgesia. *Anesthesiology*, 101(4), 978-982.
- Friedman, E. A., & Banerji, M. A. (2011). Chronobiology Impacts Response to Antihypertensive Drug Regimen in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 34, 1438-1439.
- Garaulet, M., & Gómez, P. (2013). Chronobiology and obesity. *Nutr Hosp*, 28(5), 114-120.

- García, G., Sánchez, I. G., Martínez, G. J., & Llanes, A. (2011). Cronobiología: Correlatos básicos y médicos. *Rev Med Hosp Gen Méx*, 74(2), 108-114.
- Gibbs, J., & Ray, D. W. (2013). The role of the circadian clock in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 15(1), 205.
- González, R. (2009). ¿A qué hora debo tomar la aspirinita? ¿Acaso importa? *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*, 3(1), 17-26.
- Molina, R. (2015). La cronofarmacología en la respuesta farmacoterapéutica. *Gac Med Bol*, 38(1), 28-29.
- Morera, L. (2015). Conceptos de cronofarmacología. *Hospital San Juan de Dios servicio de Farmacia, Centro de información de medicamentos y farmacoterapéutica*, 5(1), 1-6.
- Okeahialam, B. N., Ohihoin, E. N., & Ajuluchukwu, J. N. (2012). Diuretic drugs benefit patients with hypertension more with night-time dosing. *Ther Adv Drug Saf*, 3(6), 273-278.
- Prado, B. M. (2004, junio). Ritmos circadianos y neurotransmisores: Estudios en la corteza prefrontal de la rata, 1-194. Madrid, España.
- Ramgopal, S., Thome, S., & Loddenkemper, T. (2013). Chronopharmacology of Anti-Convulsive Therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 13(4), 339-352.
- Shah, S., & Meisenberg, G. (2014). Chronobiology awareness concerning the menstrual cycle. *Biol Rhythm Res*, 45(4), 609-614.
- Tamosiunas, G., & Toledo, M. (2010). La cronofarmacología: un nuevo aspecto a considerar en la variabilidad de la respuesta terapéutica. *Arch Med Interna*, 32(4), 65-69.

Resistencia a fármacos

Sergio Alberto Viruete Cisneros
Karla Verónica Barrios Pérez

Introducción

La humanidad a lo largo de la historia ha demostrado su evolución mediante el desarrollo de conocimientos y tecnología, las formas de adaptación han servido y se han visto favorecidas por estas, sin embargo, el entendimiento celular también ha sufrido cambios y muy probablemente sean producto de su adaptación.

La complejidad de la célula ya era un gran desafío para la ciencia y conforme han pasado los años los mecanismos celulares nos sitúa ante mayores retos científicos, y nuestro deseo de control de los procesos fisiológicos pudo o no haber favorecido a las respuestas cada vez más complejas.

El uso extendido de fármacos ha ocasionado múltiples problemas paradójicos como la resistencia antimicrobiana, la resistencia a quimioterapéuticos, la farmacoresistencia a antirretrovirales. Se estima que el 90% de las muertes en pacientes con cáncer se debe a la resistencia a quimioterapéuticos (Ruiz Gómez, Souviron Rodríguez, & Martínez Morillo, 2002).

Las soluciones a situaciones médicas que aprendimos años atrás poco a poco van cambiando y mostrando un panorama completamente diferente al que también debemos aprender a adaptarnos para sobrevivir.

El campo de la medicina ha presentado problemas ante el intento de abatir bacterias, parásitos, virus, neoplasias cancerígenas e incluso enfermedades epilépticas que han sido motivo de estudio con objeto de encontrar la variante, generando el descubrimiento de nuevos elementos que muy probablemente se habían pasado por alto años atrás y hoy representan la diana de nuevas soluciones farmacológicas.

El conocimiento de la resistencia a fármacos tiene su auge en la oncología, con el descubrimiento de las proteínas expulsoras (Zambrano & Camargo, 2007) pero debido a la falta de respuesta terapéutica en múltiples campos de la medicina con los fármacos clásicos se comenzaron a estudiar mecanismos de resistencia similares en fármacos diferentes.

Los fármacos anticonvulsivantes son uno de los ejemplos de que la resistencia farmacológica dependiente de proteínas expulsoras de fármacos no sólo causa problemas a la quimioterapia. Se han detectado dos mecanismos generadores de resistencia a los anticonvulsivantes (Rodríguez & Guevara, 2010) (Zambrano & Camargo, 2007): uno es la sensibilidad reducida a los fármacos por alteración en sus blancos farmacológicos y el segundo, actualmente en la mira de la farmacología, es la remoción del fármaco del tejido epileptogénico a través de una sobreexpresión de proteínas transportadoras de multidrogas (MDR) (Rodríguez & Guevara, 2010) (Zambrano & Camargo, 2007). En particular, los subtipos MDR1 (también conocido como glicoproteína P o P-gp) y la Proteína de Resistencia Múltiple tipo 1 (MRP1), expresados tanto en tejido cerebral como en la barrera hematoencefálica, son los mecanismos principales que participan en la resistencia a los anticonvulsivantes, demostrado a partir de estudios realizados tanto en tejido cerebral epileptogénico obtenido mediante cirugía de pacientes con epilepsia refractaria como en modelos animales (modelo de “kindling” de la rata) donde se observó un incremento de la expresión de proteínas expulsoras en el parénquima cerebral y en la barrera hematoencefálica (Rodríguez & Guevara, 2010). Cabe destacar que el uso de fármacos antiepilépticos no induce por sí mismo la expresión de estas proteínas transportadoras (Rodríguez & Guevara, 2010) (Zambrano & Camargo, 2007).

Clasificación de resistencia a fármacos

La manera de clasificar la resistencia a fármacos es muy diversa dependiendo del criterio a tomar o el autor a citar. Algunos autores la dividen en típica y atípica. Se considera a la Glicoproteína P (P-gp) como la resistencia típica por ser el modelo más estudiado, más frecuente y de mayor impacto clínico demostrado hasta el momento, e incluyendo a los demás mecanismos de resistencia dentro de la resistencia atípica (Beijnen, 1997).

Desde otro punto de vista, Daniel Gioeli la cataloga como relativa o absoluta, donde relativa se refiere a los casos donde la resistencia de una célula depende de la dosis a la que es expuesta (a mayor dosis es menor la probabilidad de que exista resistencia celular) mientras con la resistencia absoluta no importa la magnitud de la dosis, a cualquiera que esta sea la célula nunca mostrara sensibilidad (Tomasetti, 2014) (Gioeli, 2011).

Los antirretrovirales parecen ser un claro ejemplo para la resistencia relativa, ya que el virus de inmunodeficiencia humana incorpora mecanismos de resistencia incrementados favorecidos por la exposición previa a antirretrovirales (Carmona, 2002). Uno de estos mecanismos se logra mediante el incremento del número de enzimas tales como la transcriptasa inversa presentes en el virión; un segundo mecanismo involucra la introducción de mutaciones que permiten la discriminación entre nucleósidos naturales y sintéticos con lo que se impide la incorporación del fármaco; un tercer mecanismo muy similar al anterior, es que logra el virus mediante mutaciones que conducen a un aumento de la pirofosforólisis, revirtiendo el bloqueo de la cadena y continuando la síntesis del DNA (Carmona, 2002). Estos dos últimos tipos de mutaciones se conocen como NAM (nucleoside associated mutations) disminuyendo así la sensibilidad a casi todos los antirretrovirales excepto a la lamivudina, provocando una resistencia cruzada entre ellos en mayor o menor grado (Carmona, 2002).

El rol del tratamiento contra el HIV se ve altamente influido por el comportamiento que adopta el paciente en su cumplimiento, de forma que hasta el momento se cree que un mal apego y exposición intermitente a múltiples fármacos favorece aún más la resistencia farmacológica, con requerimiento de dosis cada vez mayor e incremento en el número de fármacos para lograr efectividad. Aprender de los mecanismos de la resistencia a fármacos que este virus desarrolle tendrá gran importancia en la elección de los fármacos que deben intervenir en la terapia y así dejar atrás la postura del incremento de dosis para alcanzar un objetivo, que a largo plazo complicara el quehacer médico (Carmona, 2002).

Causas de la resistencia a fármacos

La resistencia a fármacos puede ser tanto un fenómeno espontáneo (por ejemplo, causada por mutaciones genéticas al azar) que ocurre de forma independiente e

incluso antes de que el fármaco se administre, así como inducido, lo que significa que la resistencia a fármacos puede originarse como consecuencia de tomar un medicamento (Tomasetti, 2014).

Una situación demostrada hasta el momento debido a que la resistencia es el mayor problema del tratamiento de muchos cánceres es la evidencia de sobreexpresión de muchas proteínas detoxificadoras, particularmente P-GP y MRP que contribuyen a la resistencia de fármacos (Beijnen, 1997). Sin embargo la pregunta es ¿siempre han existido y han evolucionado por la amenaza de los fármacos? o ¿su aparición es nueva y fue desarrollada por la exposición a fármacos?

Factores que contribuyen la resistencia a fármacos

La resistencia desarrollada por las células ante la exposición de un fármaco puede verse muy favorecido por diversos factores tanto los que no implican directamente a la diana del fármaco, pero si a su medio, como los que generan alteraciones en la diana sin ser mutuamente excluyente (Tomasetti, 2014) (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006). Al ser relativamente nuevo el estudio de este tema existen autores que dividen de forma diferente a estos factores (intra/extracelulares, y fisiológicos/biológicos) sin embargo el concepto es el mismo (Tomasetti, 2014) (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006). A continuación, agrupamos ambas propuestas, con puntos convergentes entre sí, dentro de tres categorías:

- *Factores fisiológicos o extracelulares* (Tomasetti, 2014) (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006). Depende de factores del huésped, como, el tamaño, ubicación, y el crecimiento de la tasa de cáncer, el suministro de sangre, la dificultad de acceder al tumor por alteración en la vasculatura o la presencia en el tejido intersticial tumoral de sustancias como el colágeno, la actividad del sistema inmune, el microambiente tumoral o las barreras fisiológicas (en el caso de los “santuarios”), el pH del tumor, la intolerancia del paciente para los efectos de un fármaco, incluso la dosis insuficiente o la inactivación metabólica, todos ellos afectarán la concentración extracelular de la que depende proporcionalmente la concentración intracelular efectiva (Tomasetti, 2014) (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006).
- *Factores biológicos o de cinética*. Representados por la resistencia cinética o genética y alteraciones epigenéticas en las células cancerosas (Tomasetti,

2014). La resistencia cinética se refiere a la reducción de la eficacia de un fármaco causada por la dependencia del ciclo de división celular o su velocidad de proliferación celular, generalmente temporal. Muchos quimioterapéuticos estándar (metotrexato, vincristina y citosina arabinósido) son eficaces sólo en una fase específica del ciclo celular, por ejemplo, la fase S por lo que la exposición a la droga no puede ser corta. Si la célula cancerosa se encuentra en una fase diferente durante la exposición esta no se verá afectada, lo cual implica que el número de células que se ven afectados por el fármaco es menor para las poblaciones de células con bajas tasas de proliferación (Tomasetti, 2014).

- *Factores intracelulares.* Son un grupo de factores propuestos por Lehnert en 1996 que surgen de manera independiente a la cinética de crecimiento e influyen tanto en la concentración del fármaco en su diana, en la diana molecular, y en la duración de la vida celular (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006). Durante los primeros años de la investigación de estos factores sólo se conocían los que alteraban la concentración del fármaco en su diana, de ellos las proteínas transportadoras (Glicoproteína P-170, MRP, BCRP), pero hoy en día se han descrito varios mecanismos que alteran el fenotipo celular causando la multirresistencia como son alteraciones enzimáticas (alteración de topoisomerasas), y sistemas de detoxificación (Glutathione-Glutathiontransferasa) así como vías comunes que influyen en la apoptosis (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006) (Sánchez-Suárez & Benítez-Bribiesca, 2006).

Mecanismos intracelulares de resistencia a fármacos

La diversidad de estudios realizados para comprender la causa de la farmacoresistencia aun con terapias de combinación, nos ha mostrado que son múltiples y de muy variantes características los factores que intervienen sin embargo se ha puesto hincapié en los factores intracelulares y en los mecanismos que los propician (Ruiz Gómez, Souviron Rodríguez, & Martínez Morillo, 2002).

Las condiciones intracelulares que favorecen la resistencia cruzada a múltiples fármacos, con estructura y función no relacionada, son originadas por alteraciones en diversas estructuras dentro de la célula, a continuación comentadas (Ruiz Gómez, Souviron Rodríguez, & Martínez Morillo, 2002):

1. Proteínas transportadoras:

Proteínas resistentes a múltiples fármacos (MDR-proteínas)

Son un gran grupo de proteínas que hasta el momento encabeza los estudios sobre los probablemente muchos mecanismos que existan de resistencia a fármacos.

El inicio del descubrimiento de las proteínas expulsoras de fármacos comienza en 1973 cuando se analiza la actividad de la Daunomicina en las células tumorales resistentes concluyendo que existía una expulsión activa del fármaco desde el interior de la célula blanco, pero mantenían una resistencia cruzada con doxorubicina y alcaloides de la vinca situación que sugería la existencia de un mecanismo común para múltiples fármacos.

Fue en 1976 cuando Juliano y Ling descubrieron una glucoproteína localizada en la membrana plasmática apical de células multirresistentes (regresaba las sustancias al torrente sanguíneo) que por sus características se trataba de una bomba de expulsión que disminuía la concentración de múltiples fármacos en el interior de la célula y fue hasta 1983, cuando otros investigadores dieron a conocer la relación entre el aumento de expresión de esta Glicoproteína P (la primera MDR descubierta) y la multirresistencia a fármacos (Sánchez-Suárez & Benítez-Bribiesca, 2006) (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006).

Un interesante punto a analizar de la acción de estas bombas es que los fármacos a los que causan resistencia no tiene estructura ni mecanismo de acción similar por lo que las únicas características que puedan influir en el mecanismo de selección de estas proteínas expulsoras causantes de resistencia es el origen natural de los compuestos, su lipofilia, (garantiza mayor probabilidad una sustancia sea sustrato de las proteínas MDR) así como la entrada por difusión pasiva, el peso molecular de entre 300 y 900 Da, y que presentan un nitrógeno cargado positivamente a pH neutro (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006) (Sánchez-Suárez & Benítez-Bribiesca, 2006) (Ruiz Gómez, Souviron Rodríguez, & Martínez Morillo, 2002) (Felipe & Pulido Duarte, 2008).

Hasta el momento se conocen 4 proteínas transportadoras: glicoproteína P (P-gp), proteína asociada a multirresistencia de fármacos (MRP), proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), proteína de resistencia al cáncer de pulmón (LRCP). Todas estas proteínas pertenecen a la familia de transportadores ABC (ATP binding cassette) implicados en el transporte activo de numerosas moléculas a través de la membrana celular, se encuentran en numerosos tejidos nor-

males del organismo humano y en los tumores que de ellos se derivan, (algunos de ellos son el riñón, hígado, colon, intestino delgado, glándulas suprarrenales, pulmón y endotelio capilar de cerebro y testículo) de lo cual podríamos inferir que las proteínas MDR pueden desempeñar funciones fisiológicas como protección ante toxinas exógenas, sosteniendo más esta característica al ser encontradas en pacientes fumadores (Paredes, Blancob & Echenique-Elizondoc, 2006) (Sánchez-Suárez, & Benítez-Bribiesca, 2006) (Ruiz Gómez, Souviron Rodríguez, & Martínez Morillo, 2002).

Existen tres formas identificadas en que las proteínas de multidrogorresistencia se ha demostrado actúan:

1. Expulsión intracelular del fármaco con disminución de la concentración intracelular efectiva (P-gp, MRP, BCRP).
2. Alteración de la distribución intracelular de fármacos (LRP, MRP, P-gp).
3. Influencia sobre la muerte celular programada (apoptosis).

P-gp (Glucoproteína-P). La glucoproteína P (P-gp, por estar implicada en la permeabilidad celular), MDR clásica o típica fue la primera MDR descubierta, razón por la que es el mecanismo de resistencia a múltiples fármacos estudiado más extensamente. El gen que codifica la P-gp se denomina MDRI ubicado en el cromosoma 7, se localiza en la membrana celular apical, cuenta con un peso molecular de 170 kDa (también nombrada P-gp-170), 1,280 aminoácidos con dos dominios cada uno formado por 6 segmentos transmembranales hidrofóbicos unidos (doce segmentos transmembranales con dependencia de ATP) que determinan la especificidad de su sustrato asociados con un dominio hidrofílico C-terminal que contiene la secuencia consenso de unión e hidrólisis del ATP, regulados por la proteína quinasa C (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006) (Sánchez-Suárez & Benítez-Bribiesca, 2006) (Ruiz Gómez, Souviron Rodríguez, & Martínez Morillo, 2002) (Mendez, 1996).

La fosforilación de esta proteína toma tanta relevancia que podría ser el determinante de seleccionar los sustratos y por ende nos deja sugerir podríamos seleccionar cuál y cuándo sería el fármaco expulsado de la célula. La P-gp es fosforilada por la PKC, afectando al transporte de drogas. Existen modelos sobre la modulación de la P-gp que predicen que la exposición de las células a las sustancias anfipáticas (antraciclina) activan la fosfolipasa C (PKC) que cataliza la con-

versión de 4,5-bisfosfatidil-inositol (PIP2) en 1, 4, 5-trifosfato de inositol (IP3) y 1,2-diacil-glicerol (DAG). Al incrementar los niveles de DAG en la membrana se trasloca la PKC a la membrana donde fosforila a la Gp-P e incrementa la actividad extrusora de esta proteína, lo cual regresa a la PKC a su estado basal. Tras el metabolismo de DAG, la Gp-P es desfosforilada por medio de fosfatasas específicas de serina/treonina, las cuales hacen que vuelva a su estado basal. La actividad de las fosfatasas podría ser incrementada mediante la liberación de calcio intracelular del retículo endoplásmico por el IP3 (Ruiz Gómez, Souviron Rodríguez, & Martínez Morillo, 2002). En consonancia con esta alteración, los grupos fosfato de la Gp-P son metabólicamente activos y la proteína sufre ciclos rápidos de fosforilación y desfosforilación; lo que sugiere que este hecho juega un papel importante en la actividad biológica de esta molécula de transporte (Ruiz Gómez, Souviron Rodríguez, & Martínez Morillo, 2002). Las alteraciones del estado de fosforilación de la Gp-P parecen estar involucradas en los mecanismos de acción de varios compuestos que aumentan la acumulación de droga en células MDR, resultando en una reversión de la resistencia a drogas. De forma que el verapamil y la trifluoperazina, entre otras, revierte parcialmente la multirresistencia. Cambios en la fosforilación de proteínas parecen estar también involucrados en la reversión de la multirresistencia por estos compuestos (Ruiz Gómez, Souviron Rodríguez, & Martínez Morillo, 2002).

Su expresión normal ocurre en el colon, el intestino delgado, las glándulas suprarrenales, en la barrera placentaria, el músculo, el pulmón, el páncreas, el riñón y el hígado, así como en el endotelio capilar del cerebro, y testículos (Rodríguez & Guevara, 2010) (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006) (Sánchez-Suárez & Benítez-Bribiesca, 2006) (Ruiz Gómez, Souviron Rodríguez, & Martínez Morillo, 2002).

Algunos de los múltiples sustratos que se conocen son los fármacos antitumorales (antraciclinas, alcaloides de la vinca, epipodopilotoxinas y taxol); los cardiovasculares como digoxina y quinidina; los antiretrovirales como saquinavir, indinavir y ritonavir; los inmunosupresores como ciclosporina; los antibióticos como actinomycin D; los esteroides como cortisol, aldosterona y dexametasona y las citocinas como IL-2, IL-4, IFN- γ . (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006) (Sánchez-Suárez & Benítez-Bribiesca, 2006) (Felipe & Pulido Duarte, 2008) (Mizuno, Niwa, Yotsumoto, & Sugiy, 2003).

La expresión de la glicoproteína P ha mostrado relación con otros fármacos usados como sustratos, interacciones medicamentosas que pueden favorecer o no a los citotóxicos, de entre ellos los glucósidos cardioactivos tienen gran relevancia al ser la digoxina uno de los más estudiados y con un muy frecuente uso en el campo clínico que se ha identificado no favorece a los citotóxicos (Riganti, y otros, 2009). La digoxina actúa induciendo a la P-gp por el mecanismo común al efecto cardioactivo conocido, al inhibir la bomba de Na^+/K^+ -ATPasa, aumenta la concentración de calcio citosólico $[\text{Ca}^{++}]$ secundario al bloqueo del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ por el aumento de Na^+ ; presentando aquí una modificación en el efecto del calcio a diferencia del que tiene sobre músculo cardíaco. El aumento de la $[\text{Ca}^{++}]$ mejora la actividad de la enzima calmodulina quinasa II, que a su vez activa el factor de transcripción 1 alfa inducible por hipoxia trasladando a la membrana Glicoproteína P; se concluye en el estudio de Riganti *et al.* (2009) que, la acción de los quimioterapéuticos se ve fuertemente disminuida en los pacientes que toman digoxina, así como puede reducir en gran medida la absorción de fármacos en el epitelio del colon (Riganti, y otros, 2009).

MRP (Multidrug Resistance-Associated Protein). Es conocido como MRP a la familia de varios transportadores celulares, pertenecientes a los ABC, localizados en la membrana plasmática, y en el retículo endoplasmático, lo que les permite actuar tanto en la expulsión de fármacos fuera de la célula como en el secuestro intracelular dentro de vesículas citoplasmáticas; se han identificado 6 tipos de estos y continúa su estudio. Son capaces de transportar aniones orgánicos (principal sustrato) y fármacos neutros, conjugados (glutatión, glucuronatos o sulfatos) o no, llegándose a creer que el sistema de expulsión de conjugados del glutatión pertenece a estos. Existe relación entre esta familia y la expulsión de toxinas naturales, sales de metales pesados (el arsénico) y resistencia a pequeñas moléculas (cisplatino) (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006) (Sánchez-Suárez & Benítez-Bribiesca, 2006).

MRP1. Es una proteína descubierta a partir de células de cáncer de pulmón que no expresaban P-gp, tiene un peso molecular de 190 kDa codificada por el gen MRP1 localizado en el cromosoma 16, se ubica en la membrana basolateral, por lo que expulsa sus sustratos al intersticio a diferencia de las P-gp, y es hasta el momento el más estudiado de la familia MRP. El espectro de resistencia de esta

proteína es muy similar al P-gp, el transporte de taxanos es mucho menor que por el P-gp, pero su afinidad para aniones orgánicos es mayor. No es clara su relación con la resistencia a cisplatino (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006) (Sánchez-Suárez & Benítez-Bribiesca, 2006) (Felipe & Pulido Duarte, 2008).

Tiene tres grandes diferencias con la Pg-P: la expresión más abundante en el tejido pulmonar normal, menor en el riñón y la total ausencia en el hígado, además también se encuentra en tiroides y la próstata. Se identificó que junto a la P-gp juega un papel muy importante en la respuesta inmune al ser el mayor transportador de leucotrienos y expresarse en células mononucleares periféricas, macrófagos alveolares y linfocitos infiltrantes de tumores (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006) (Sánchez-Suárez & Benítez-Bribiesca, 2006).

Dentro de las bases moleculares la metilación ha demostrado tener influencia sobre la resistencia a fármacos, donde al interactuar mediante hipometilación sobre la región reguladora 5' del promotor MRP se aumenta la actividad de transcripción incrementando la expresión y, por ende, la resistencia a fármacos, por lo que inhibir la metilación de la región codificadora permitiría limitar la resistencia a los fármacos de interés (Rui-Jun & Hong, 2007).

Uno de los importantes impactos clínicos fuera de la oncología los ha mostrado por su interacción con los flavonoides, uno de los modulares de la MDR que puede ser usado prometedoramente, no existen estudios que lo avalen 100%, sin riesgos de toxicidad (Felipe & Pulido Duarte, 2008).

MRP2. Es la proteína que a diferencia de la MRP1 induce resistencia al cisplatino al eliminarlo de la célula conjugado con glutatión, teniendo un espectro de resistencia similar al MRP1 generando resistencia contra el irinotecán y la mitoxantrona. Fisiológicamente se caracteriza por formar parte del transporte de bilirrubina hacia los canalículos biliares, y su defecto produce el llamado síndrome de Dubin-Johnson caracterizado por problemas en la secreción hepatobiliar de conjugados anfífilicos aniónicos y produciendo una hiperbilirrubinemia conjugada severa (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006) (Sánchez-Suárez & Benítez-Bribiesca, 2006) (Felipe & Pulido Duarte, 2008).

MRP3. Esta proteína se expresa en la membrana basolateral de los hepatocitos y en la corteza suprarrenal, no se conoce su función fisiológica, pero confiere una fuerte resistencia a la doxorubicina, y en menor grado a la vincristina, el etopósido y el cisplatino, así como al metotrexate aún con una exposición corta.

Esta MRP junto a la tipo 1 pueden ser las causantes de resistencia al tratamiento contra cáncer de pulmón. Se ha detectado la expresión significativa de MRP3 en el tejido pulmonar normal y tumoral de pacientes tratados con cisplatino; mismo comportamiento en células mononucleares periféricas, en las primeras 24 horas tras la administración de carboplatino para cáncer de pulmón sin tratamiento quimioterápico previo (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006) (Sánchez-Suárez & Benítez-Bribiesca, 2006).

MRP4. No se conoce su función fisiológica, pero es la proteína de esta familia más relacionada con resistencia a antivirales del HIV (análogos de nucleótidos) por lo que se cree que puede desempeñar un papel en la resistencia a antineoplásicos como la 6-mercaptopurina o la tioguanina sin embargo aún no existen estudios que lo sostengan (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006) (Sánchez-Suárez & Benítez-Bribiesca, 2006).

MRP5. Es una proteína similar al MRP4 por definirse como una bomba expulsora de nucleótidos que en este caso van conjugados de glutatión. Se encuentra en estudio para reconocer detalles y aún no se conoce su función fisiológica (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006) (Sánchez-Suárez & Benítez-Bribiesca, 2006).

MRP6. Es de las proteínas menos entendidas. Presenta expresión elevada en el hígado y riñón, y suele hacerlo junto al MRP1 (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006) (Sánchez-Suárez & Benítez-Bribiesca, 2006).

LRP (Lung Resistance-Related Protein). La proteína de resistencia relacionada al pulmón tiene un peso molecular de 110 kDa, su gen se localiza en el cromosoma 16, descubierta a partir de cáncer de pulmón con MDR no coincidente con P-gp, están localizadas en el citoplasma, con probable asociación a las vesículas citoplasmáticas, y en la membrana nuclear (en los poros nucleares) relacionada con el transporte bidireccional entre el núcleo y citoplasma. Constituye el componente proteínico mayor de unas organelas celulares, ribonucleoproteínas, llamadas vaults localizadas en el citoplasma con estructura en forma de barril, por lo que en ocasiones puede relacionarse con este nombre. El mecanismo de resistencia que utilizan aún no se conoce, pero se sugiere que existe una regulación del transporte de sustancias entre el núcleo, el citoplasma y las vesículas citoplasmáticas

con reducción de la concentración intracelular de fármacos (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006) (Sánchez-Suárez & Benítez-Bribiesca, 2006).

Se ha detectado LRP en el riñón, la glándula suprarrenal, el corazón, el tiroides, el músculo, la próstata, la médula ósea y los testículos. La LRP se expresa más intensamente en células bronquiales, queratinocitos y macrófagos que la P-gp y menos en los canalículos biliares. En los pulmones se expresa de forma más intensa en los macrófagos alveolares que en las células epiteliales. Aparentemente su expresión parece incrementar en situaciones de hipoxia (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006) (Sánchez-Suárez & Benítez-Bribiesca, 2006).

La múltiple resistencia que otorga esta proteína incluye a fármacos no clásicos como el melfalan y las sales de platino, entre muchos otros más clásicos para estas proteínas de resistencia como la adriamicina, la vincristina, el Vp16 y el taxol. En cuanto al cisplatino, uno de los quimioterapéuticos más estudiados, se ha encontrado que existe un mecanismo de resistencia desarrollado en el que la expulsión sucede en su forma conjugada con glutatión y las bombas de expulsión de este. Uno de los conocimientos de mayor impacto clínico es conocer que esta proteína aparece en estadios tempranos de la selección de resistencia celular demostrado al encontrarse su expresión en tumores con baja resistencia y su expresión irse relacionado de manera inversamente proporcional al grado de resistencia tumoral mientras de forma proporcional a esto se va expresando la glicoproteína P (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006) (Sánchez-Suárez & Benítez-Bribiesca, 2006).

BCRP (Breast Cancer Resistance Protein). La BCRP también denominada MXP, ABCP o ABCG2 es la proteína MDR más reciente descubierta, ha sido aislada en líneas celulares resistentes a mitoxantrona. Funcionalmente es un medio transportador dependiente de ATP que requiere la estructura de un dímero o multidímero para movilizar sustratos a través de la membrana celular. Se ha identificado principalmente en el epitelio, las glándulas seromucinosas y el endotelio capilar con muy baja expresión en el tejido pulmonar. El tejido prototipo en el que se ha estudiado a este transportador es el mamario, donde mediante estudios con flavonoides se demostró su implicación en el transporte de tóxicos hacia la leche, como el PhIP, agentes quimioterapéuticos tales como topotecan, cimetidina, fluoroquinolonas y vitaminas por lo que ellos concluyen según estudios como el de Jonker *et al.*, en

2005, Pulido *et al.*, en 2006, Merino *et al.*, en 2006 y Van Herwaarden *et al.*, en 2007 que estos podrían ser la posibilidad de modular la excreción de fármacos a leche durante períodos de lactancia (Felipe & Pulido Duarte, 2008).

No todas las drogas se ven involucradas en el fenotipo MDR. Todos los regímenes quimioterápicos de primera generación usados contenían al menos dos drogas no extruídas por la Gp-P; por lo que ha habido una tendencia hacia el diseño de regímenes de quimioterapia combinada de segunda y tercera generación, que incluyen agentes que no son eliminados por esta glicoproteína (Ruiz Gómez, Souviron Rodríguez, & Martínez Morillo, 2002).

El impacto clínico sobre el campo de la oncología aún se desconoce y no es clara la relación con las células tumorales de mama mientras si lo es con el epitelio mamario normal (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006) (Sánchez-Suárez & Benítez-Bribiesca, 2006).

Se piensa de forma global que la disminución intracelular de drogas es consecuencia tanto del aumento de la actividad en bombas extrusoras dependientes de energía como de alteraciones en la membrana que disminuyen su permeabilidad. Las nombras extrusoras han mostrado que el uso de inhibidores de la fosforilación oxidativa en medio deficiente en glucosa genera un incremento en los niveles intracelulares de droga capaces de sensibilizarlos a la droga (Ruiz Gómez, Souviron Rodríguez, & Martínez Morillo, 2002). Por otro lado, se ha visto que la difusión pasiva favorecedora de la entrada de fármacos no se altera en células MDR sin embargo se ha demostrado que la salida de fármacos inhibe a la entrada, limitándola, lo que sugiere que las vías de influjo y eflujo interaccionan y no son completamente independientes. Tanto el mecanismo de las proteínas “bombas” extrusoras como la barrera de permeabilidad son mecanismos relevantes en las concentraciones y eficacia de los fármacos, sin embargo, el enfoque actual se centra en las proteínas.

2. Alteraciones enzimáticas o sobre la Diana molecular

El mejor ejemplo lo tenemos con las alteraciones de la topoisomerasa II (isoformas α y β). Son enzimas del metabolismo del DNA cuya función es romper y unir de forma controlada el DNA; existen la tipo I y II según el número de cadenas de escinden y estos cortes son necesarios para la formación de la doble hélice lo cual sino se logra lleva a la muerte celular, de manera que las alteraciones cuanti-

tativas o cualitativas de la enzima pueden alterar la sensibilidad a sus inhibidores (I: topotecán y el irinotecán o CPT11/ II: etopósido, tenipósido, antraciclinas, mitoxantrona y la dactinomicina) y ser la causa de resistencia a múltiples fármacos (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006) (Sánchez-Suárez & Benítez-Bribiesca, 2006).

3. Sistemas de detoxificación celular

La alteración química de una sustancia para su eliminación del organismo es ampliamente conocida, en este caso los fármacos en el interior de la célula pueden ser oxidados o conjugados con el objeto de inactivarlos. Los mecanismos se valen de isoenzimas como glutatión transferasa (GST) que conjugan al glutatión como los fármacos sin embargo se ha demostrado que no es suficiente para detoxificar a la célula para lo cual es necesaria la expulsión del fármaco conjugado (GS-X) mediante las bombas de GS-X. Por su parte se ha demostrado que algunas proteínas transportadoras, como la MRP y la P-gp podrían funcionar como “bombas” de GS-X y GST, respectivamente, al encontrarse ambas con elevada expresión en tejidos tumorales de baja proliferación con resistencia incrementada a fármacos (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006) (Sánchez-Suárez & Benítez-Bribiesca, 2006).

Confrontando la resistencia a fármacos

El descubrimiento de la P-gp ante la amenaza de la resistencia a fármacos marcó un nuevo enfoque esperanzado en responder preguntas y solucionar problemas. El impulso en el estudio de la proteína y en nuevos desarrollos se vio deslumbrado en 1981 cuando Tsuruo y compañía, publicaron que el verapamilo podía revertir el fenotipo de resistencia a múltiples fármacos aun sin mecanismo conocido para ese entonces, y poco después, se descubrió que varios compuestos eran capaces de inhibir a la P-gp con lo que aumentaba la concentración del fármaco intracelular, siendo llamados quimiosensibilizadores (Paredes, Blancob & Echenique-Elizondoc, 2006) (Sánchez-Suárez & Benítez-Bribiesca, 2006) (Ruiz Gómez, Souviron Rodríguez, & Martínez Morillo, 2002). Empeñándose desde entonces en conseguir saturar o modular la función de la P-gp, la estrategia en mente fue intentar modificar la MDR ligada a esta proteína y conseguir resultados exitosos (Paredes,

Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006) (Sánchez-Suárez & Benítez-Bribiesca, 2006). La investigación cada día logra avanzar más y desde la identificación del verapamilo se han creado diferentes fármacos encaminados a mejorar los resultados.

Primera generación de inhibidores

Además del verapamilo incluía a la quinidina, amiodarona, nifedipino, quinina, tamoxifeno y ciclosporina A, de los cuales las combinaciones de quimiosensibilizadores que han sido estudiadas con mejores resultados son verapamilo + quinidina y verapamilo + ciclosporina A; todos ellos son inhibidores competitivos y son altamente lipofílicos (Paredes, Blancob & Echenique-Elizondoc, 2006) (Sánchez-Suárez & Benítez-Bribiesca, 2006) (Ruiz Gómez, Souviron Rodríguez, & Martínez Morillo, 2002). El disulfirán, empleado desde hace muchos años para el tratamiento del alcoholismo, parece ser también un potente inhibidor de la P-gp. La aplicación clínica de estos conocimientos no logró un gran impacto pero se observó que al utilizar un único inhibidor se carecía de potencia debido a las concentraciones alcanzadas en el suero (concentraciones subóptimas) o, incluso, no tenía eficacia inhibidora comprobada mientras *in vitro* las concentraciones efectivas resultaban altamente tóxicas (Paredes, Blancob & Echenique-Elizondoc, 2006) (Sánchez-Suárez & Benítez-Bribiesca, 2006). Aunque era importante considerar las diferencias de expresión entre células sensibles y resistentes, también había que considerar que estos inhibidores incrementaban la toxicidad por interacciones farmacocinéticas impredecibles con la quimioterapia, por lo que los trabajos se enfocaron en escalar la dosis de la quimioterapia y del inhibidor, sin embargo la variación entre pacientes no dio resultados satisfactorios (Paredes, Blancob & Echenique-Elizondoc, 2006) (Sánchez-Suárez & Benítez-Bribiesca, 2006).

Segunda generación de inhibidores

Es una línea de medicamentos que buscó mayor potencia y menor toxicidad, entre los que destacan el dexverapamilo, dexniguldipino, valsopodar (PSC 833) y el VX-710, o biricodar. El valsopodar es un análogo de la ciclosporina D, inhibidor no competitivo de la P-gp que no puede ser transportado por ella, presenta gran afinidad, y una potencia 5 a 20 veces superior a la ciclosporina A, características

por las que es uno de los moduladores con mayores expectativas al lograr valores efectivos en suero sin aumentar su toxicidad (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006) (Sánchez-Suárez & Benítez-Bribiesca, 2006).

Uno de los conocimientos que no favorecen su utilización masiva es que se ha relacionado con una mortalidad precoz en paciente con leucemia mieloide aguda en que fue utilizado, y finalmente intervienen en el metabolismo y la excreción de los agentes citotóxicos, muy probablemente por competencia con el citocromo P450 3A4, de manera que hasta el momento esta línea de fármacos tampoco parece dar soluciones cercanas (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006) (Sánchez-Suárez & Benítez-Bribiesca, 2006).

Tercera generación de inhibidores

Fueron creados con el objeto de mejorar las limitaciones de los anteriores con mayor potencia, algunos de ellos son zosuquidar (derivado de la quinolona), el elacridar (derivado de la acridonecarboxamida inhibidor de la P-gp capaz de modular también la BCRP), laniquidar, y tariquidar (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006).

Son potentes y específicos inhibidores de la P-gp que no afectan al citocromo P450 3A4, a la quimioterapia (paclitaxel, vinorelbina, doxorubicina) y no parecen inhibir otros transportadores ABC por lo que la reducción de la dosis no es necesaria (Paredes, Blancob & Echenique-Elizondoc, 2006).

De este grupo destaca el tariquidar (XR9576), un derivado antranilamídico, inhibidor no competitivo que parece que se une a la P-gp en la misma zona que el adenosíntrifosfato (ATP), e inhibe la actividad ATPasa. En pacientes con tumores sólidos no altera la farmacocinética del paclitaxel, la vinorelbina y la doxorubicina (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006).

Debido al escaso éxito se comenzó a pensar en la inhibición de algunas otras proteínas MDR como MRP1 mediante aniones orgánicos o ácidos orgánicos, sin embargo, presentaban conflictos para ejercer su acción adoptando la idea de que los buenos inhibidores deberían partir, probablemente, como profármacos con carga neutra sin embargo hasta el momento no se dispone de algún inhibidor específico contra la resistencia a MRP1 y por su parte no se ha encontrado alguna forma de modular *in vitro* o *in vivo* la proteína LRP (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006) (Rodríguez & Guevara, 2010).

Otros alcances que se han logrado a través de los estudios ha sido la utilización del gen MDR1 como marcador seleccionable en la terapia génica oncológica para mayor efectividad a la hora de seleccionarlás, sin lograr una solución real al momento (Paredes, Blancob, & Echenique-Elizondoc, 2006).

En el futuro se puede ver el intenso estudio de los oncogenes, factores de crecimiento, mensajeros intra y extracelulares, y los factores reguladores de la expresión de genes, cualquiera de los cuales podrían ser objetivos diana para integración de secuencia de nucleótidos complementarios para conseguir híbridos que inhiban la expresión de secuencias específicas de DNA o RNA (Ruiz Gómez, Souviron Rodríguez, & Martínez Morillo, 2002). La intención de inhibir secuencias específicas de DNA también puede verse lograda con el modelado molecular, produciendo estructuras químicas que se unirían estrechamente a mencionadas secuencias y condicionaran la existencia de drogas más específicas sin garantizar su eficacia (Ruiz Gómez, Souviron Rodríguez, & Martínez Morillo, 2002).

Bibliografía

- Beijnen, J. H. (1997). Drug Resistance. *Pharm World Sci*, 19(4), 211.
- Carmona, A. (2002). Resistencia a los fármacos antirretrovirales. *2o Seminario de Atención Farmacéutica*, pp. 144-173. Barcelona: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
- Daniel, G. (2011). *Targeted Therapies: mechanisms of resistance*.
- Felipe, A. I., & Pulido Duarte, M. M. (2008). Transportadores de tipo ABC: consecuencias de su interacción con flavonoides. *Bol. Latinoam. Caribe Plant. Med. Aromáticas*, 7(6), 297-311.
- Méndez, C. (1996, octubre). La glicoproteína P y la resistencia a fármacos en oncología (versión electrónica) 2254-0296. (F. d. Málaga, ed.). Recuperado el 29 de julio de 2015, de *Encuentros en la Biología*: <http://www.encuentros.uma.es/encuentros33/glicoprot33.html>
- Mizuno, N., Niwa, T., Yotsumoto, Y., & Sugiy, Y. (2003, septiembre). Impact of Drug Transporter Studies on Drug Discovery and Development. *Pharmacological Reviews*, 55(3), 425-461.

- Paredes, A., Blancob, J. L., & Echenique-Elizondoc, M. (2006). Expresión de proteínas relacionadas con resistencia a múltiples fármacos (MDR-proteínas) en tumores sólidos. *Cir Esp*, 79(4), 202-214.
- Riganti, C., Campia, I., Polimeni, M., Pescarmona, G., Ghigo, D., & Bosia, A. (2009, noviembre). Digoxin and ouabain induce P-glycoprotein by activating calmodulin kinase II and hypoxia-inducible factor-1alpha in human colon cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol*, 240(3), 385-392.
- Rodríguez, C., & Guevara, B. (2010). Mecanismos de resistencia a los fármacos antiepilépticos. *Informed*, 12(7).
- Rui-Jun, L., & Hong, Z. (2007, diciembre). Relationship Between Methylation Status Of Multidrug Resistance Protein (MRP) And Multi-Drug Resistance In Lung Cancer Cell Lines. *Chinese Journal of Cancer Research*, 19(4), 277-282.
- Ruiz Gómez, M. J., Souviron Rodríguez, A., & Martínez Morillo, M. (2002). La Glicoproteína-P Una bomba de membrana que representa una barrera a la quimioterapia de los pacientes con cáncer. *An. Med. Interna*, 19(9).
- Sánchez-Suárez, P., & Benítez-Bribiesca, L. (2006). Procesos biomoleculares de la resistencia a drogas. *Cancerología*, 187-199.
- Tomasetti, C. (2014). Drug Resistance, *Advances in Experimental Medicine and Biology*. En S. J. Corey, M. Kimmel, J. N. Leonard, & S. N. York (ed.). *A Systems Biology Approach to Blood*, vol. 3, pp. 303-316. Nueva York: Springer Science+Business Media New York.
- Zambrano, M., & Camargo, J. M. (2007). Resistencia farmacológica en epilepsia. *Acta Neurol Colomb*, 23(4).

Malnutrición y farmacocinética

Miriam Franco Cholico
Yeyethzin Aramara De la Luz Esparza
Hurí Sohad Álvarez Herrera
Alan Miguel Fajardo Mejía

El estado de nutrición es un conjunto de funciones armónicas y solidarias entre sí, tiene lugar en todas y cada una de las células del organismo, de las cuales resulta la composición corporal, la salud y la vida misma. La desnutrición y la obesidad producen cambios bioquímicos y fisiopatológicos en el organismo, dichos cambios producen modificaciones en la farmacocinética de los medicamentos alterando la absorción, distribución, metabolismo y excreción, lo cual tendrá repercusiones en la acción farmacológica de los medicamentos.

Desnutrición

La desnutrición calórico-proteica se refiere a un problema nutricional resultante de diferentes grados de insuficiencia proteica y calórica, es muy frecuente tanto en lactantes menores como en niños pequeños (Sallah, 2014), afectando a la población tanto de países desarrollados como a los que se encuentran en vías de desarrollo (Thompson & Ungpharkorn, 2013). Este estado de nutrición engloba un amplio espectro de trastornos nutricionales que van desde leves a graves y que muchos de ellos no son detectables a simple vista.

Desde el punto de vista estadístico, la desnutrición calórico-proteica representa cerca del 54% del total de las muertes anuales y está fuertemente asociada con cerca de la mitad de las muertes causadas por enfermedades infecciosas (Sallah, 2014).

Tipos de desnutrición por defecto:

- Déficit crónico de ingesta de energía y nutrientes. Se manifiesta en forma de Marasmo y Kwashiorkor, aunque también está ligado a enfermedades como cáncer o sida.

- Estrés metabólico. Es consecuencia de lesiones traumáticas, quemaduras extensas, sepsis o cirugía mayor.

La desnutrición calórico-proteica es generalmente un problema que resulta de proporciones variables de la deficiencia de proteínas y calorías en los pacientes, los principales factores de riesgo que pueden predisponer a un individuo a desarrollar desnutrición son: pobreza, falta de acceso a alimentos de buena calidad, inadecuada lactancia materna en el caso de los niños y falta de atención médica de calidad (Oshikoya & Senbanjo, 2009).

Las enfermedades y condiciones más frecuentes que contribuyen a desarrollar la desnutrición son:

- I. Pacientes de los grupos de mayor edad (>80 años).
- II. Pacientes con enfermedades respiratorias crónicas.
- III. Pacientes con enfermedades del sistema digestivo.
- IV. Pacientes con tumores.
- V. Pacientes con situaciones de riesgo y algunas enfermedades neurodegenerativas, infecciones crónicas y enfermedades psiquiátricas (Zadaka, Hysplera, Tichaa, & Vlcekb, 2013).

La respuesta clínica a la medicación difiere entre los pacientes, esto depende de factores como el estado nutricional, edad, etapa de vida, sexo, genotipo y enfermedad a tratar. Estos factores afectaran de manera directa contribuyendo a un fracaso del tratamiento o toxicidad relacionada con una desnutrición calórico-proteica (Mehta, 1990) (Walter-Sack & Klotz, 1996). La deficiencia de proteínas y la falta de mediadores inmunológicos serán los responsables de una deficiencia inmunológica en el sistema humoral y celular, lo cual contribuirá a tener una mayor predisposición a procesos infecciosos.

Desnutrición y farmacocinética

La farmacocinética está compuesta por cuatro procesos: absorción, distribución, metabolismo y excreción, el proceso de metabolismo y excreción también son conocidos como eliminación del fármaco. Las etapas en las que se puede tener una alteración derivada del estado nutricional no son solo la distribución y eli-

minación del fármaco (Boullata, 2010). Sino que se puede ver afectación desde la absorción hasta la eliminación del mismo (Sallah, 2014).

Existen algunos medicamentos que pueden influir directamente en el estado nutricional del paciente al provocar trastornos en la ingesta de alimentos como reacción adversa. Se conocen alrededor de 250 medicamentos que pueden repercutir en la ingesta, absorción, metabolismo y excreción de nutrientes (Zadaka, Hysplera, Tichaa, & Vlcek, 2013). Los cambios fisiopatológicos resultantes de la desnutrición son la consecuencia del desequilibrio entre los requerimientos de nutrientes y la existencia de estos en el organismo (Collins, y otros, 2006).

Absorción

Entre los cambios patológicos que podemos encontrar en la desnutrición esta la atrofia de las vellosidades de la mucosa yeyunal. Este cambio en el tracto gastrointestinal desencadena la mayor parte de la fisiopatología de este problema nutricional al impedir la absorción de proteínas, grasas, glucosa, vitaminas, electrolitos, etc. Lo que nos da como resultado una pérdida de la homeostasis corporal (Sallah, 2014). Adicionalmente, la hipoclorhidria, el vaciamiento gástrico e intestinal prolongados, la microbiota intestinal alterada y un flujo sanguíneo intestinal reducido que acompañan a la desnutrición proteico-calórica contribuye a alteraciones en la absorción no sólo de nutrientes sino también de fármacos (Seth, Beotra, Bagga, & Seth, 1992).

Los medicamentos que son administrados por vía oral, sufren procesos como desintegración, disolución, absorción y el paso a través del tracto gastrointestinal, hasta alcanzar la circulación sistémica. Esto sucede sin ningún tipo de alteración en personas sanas; en cambio se ha demostrado mediante diferentes estudios de fármacos como antihipertensivos, anticonvulsivos, antibióticos, etc., que, en personas con desnutrición calórico-proteica, estos fármacos no alcanzan concentraciones terapéuticas debido a que existe un importante retraso y una disminución en la absorción de los medicamentos, por lo que tenemos como resultado una terapéutica fallida (Krishnaswamy, 1992) (Seth, Beotra, Bagga, & Seth, 1992).

En el caso de los fármacos antineoplásicos la desnutrición puede ser un efecto del propio padecimiento y del tratamiento, en este caso los pacientes con cáncer y desnutrición tienen un pronóstico menos favorable, un mayor riesgo de recaída temprana y una menor tolerancia a la quimioterapia, los cambios fisiológicos

antes descritos en la desnutrición nos podrían llevar a tener concentraciones crecientes del fármaco original o metabolitos activos (Trobec, y otros, 2013).

También en este tipo de fármacos es importante tomar en cuenta los efectos secundarios de la quimioterapia ya que estos afectaran directamente el estado nutricional de la persona, dichos efectos pueden ser: náuseas, vómitos, anorexia y trastornos gastrointestinales como mucositis o diarrea, los cuales contribuirán a un empeoramiento en el estado anímico del paciente razón por la cual se deben de tomar en cuenta las medidas necesarias para controlar lo mejor posible dicha sintomatología (Murry, Riva, & Poplack, 1998). Sin embargo, si el paciente presenta un estado nutricional normal hay una mayor tolerancia al tratamiento (Gómez-Almaguer, y otros, 1995) (Ronald, 2010). Por otro lado, la prevalencia de la polifarmacia en los pacientes ancianos o con múltiples estados morbosos, que además padecen de desnutrición provoca un círculo vicioso en el que las reacciones adversas de la polifarmacia agudizan la malnutrición con la consiguiente profundización en la alteración farmacocinética lo que a su vez provoca interacciones farmacológicas y aumento de la toxicidad (Zadaka, Hysplera, Tichaa, & Vlcek, 2013).

Distribución

La distribución del fármaco hasta el lugar requerido está relacionado con factores como lipofilidad, unión a proteínas plasmáticas, grado de ionización y la afinidad del tejido, los factores antes mencionados están relacionados directamente con el fármaco y los factores relacionados con el organismo receptor son la composición corporal, flujo sanguíneo, tamaño del tejido y permeabilidad. Como resultado a este análisis la distribución de un fármaco no será la misma para todos los organismos (Boullata, 2010) (Mehta S., 1983).

La deficiencia de carbohidratos puede llevar a un metabolismo lipídico anormal, lo cual se verá reflejado en una reducción marcada del tejido adiposo (Oshikoya & Senbanjo, 2009).

Dentro de las alteraciones que nos producirá la desnutrición encontramos un exceso de agua extracelular, déficit de potasio y déficit de masa muscular, asociado frecuentemente a una disminución del tejido graso e hipoproteinemia, que interfiere con la respuesta normal del huésped frente a su enfermedad y tratamiento (Denoeud-Ndam, y otros, 2015).

Una ingesta insuficiente de proteínas y energía conduce a distintos cambios y adaptaciones tanto bioquímicas como fisiológicas en el organismo, entre las que podemos encontrar una restricción del crecimiento, pérdida de grasa antes mencionada y pérdida de masa tanto muscular como visceral, una reducción del metabolismo basal, entre otros.

Todo esto se traduce a que en pacientes con desnutrición calórico-proteica es frecuente encontrar datos de hipoalbuminemia, hipoglucemia, hiponatremia, hipokalemia, hipomagnesemia, niveles bajos de colesterol y triglicéridos, hipolipoproteinemia, entre otros trastornos y tomando en cuenta que el plasma es una compleja solución que contiene diferentes sustancias y proteínas entre las que destacan principalmente la albumina y la α -1 glucoproteína ácida, que son proteínas que cumplen con la función de transportar sustancias tanto endógenas como exógenas por el torrente sanguíneo. Esta unión a proteínas no solo determina la cantidad de fármaco libre en el plasma, sino también, la distribución del fármaco en los diferentes tejidos. En la desnutrición se observa una reducción de estas proteínas en sangre (Krishnaswamy, 1992).

Es importante tomar en cuenta el estado nutricional de cada individuo para la dosificación de fármacos, ya que una persona desnutrida carece de la suficiente cantidad de proteínas transportadoras, provocando así que sea mayor la cantidad de fármaco libre que esté interactuando con los receptores y aumentando el riesgo de toxicidad (Krishnaswamy, 1992), esto es particularmente cierto en la población pediátrica ya que al tener una mayor vulnerabilidad a las infecciones los antibióticos podrían representar un riesgo sino se individualizan de acuerdo con la severidad de la desnutrición (Lazzerini & Tickell, 2011).

Metabolismo

Dentro de los cambios fisiológicos que se asocian con la disposición del fármaco también está el metabolismo hepático; el hígado y el tracto gastrointestinal, son las principales fuentes de metabolismo de los fármacos. Los procesos metabólicos que se producen en el hígado son: oxidación, reducción y conjugación (Murry, Riva, & Poplack, 1998) (Seth, Beotra, Bagga, & Seth, 1992).

El metabolismo oxidativo se realiza por la familia del citocromo P450 la expresión de estas enzimas varía y se ve afectada por factores genéticos y ambientales incluyendo el estado nutricional (Joquera, Culebras, & González-Gallego,

1996). Dichas enzimas son parte del metabolismo de algunos medicamentos. Por lo tanto, es un dato importante a tomar en cuenta ya que el estado nutricional llega a tener un impacto trascendente sobre esta fase de la farmacocinética de los medicamentos.

Existen algunos estudios que proponen que el agotamiento de las reservas de la coenzima NADPH la cual se produce en la etapa catabólica de la desnutrición es el responsable de la reducción de la actividad del citocromo P450 (Bidlack, Brown, & Mohan, 1986).

Existen otros estudios que afirman que el responsable de la alteración de la función del Citocromo P450 se encuentra comprometida a la existencia de un déficit de hierro, el cual es un componente esencial del grupo HEMO de los citocromos, por lo que puede existir un metabolismo alterado debido a la biotransformación del fármaco intestinal y hepática a través de los citocromos (Sallah, 2014).

Un estudio de farmacocinética realizado con ácido acetilsalicílico en niños desnutridos con enfermedad autoinmune, demuestra que este estado nutricional, afecta principalmente a las reacciones de hidrólisis y oxidación en el metabolismo de los fármacos (Lares-Asseff, y otros, 1999).

Excreción

El sistema cardiovascular, también, no está exento de afectarse ante la desnutrición y la administración de medicamentos, la incapacidad de los riñones para excretar adecuadamente el exceso de líquido y sodio en el paciente con desnutrición también afecta al corazón, como resultado tendremos una sobrecarga volumen, la concentración de sodio y potasio extracelular disminuye por tanto la bomba de sodio potasio ATPasa se vuelve más lenta, esto significa que el sodio se acumula dentro de las células y el potasio se escapa, lo que lleva a desequilibrio electrolítico (Ashworth, 2001), potencialmente letal al combinarse con los diferentes medicamentos que pudieran interactuar con la bomba antes mencionada.

Esto afectará de manera directa provocando un mayor tiempo de circulación, absorción y distribución del fármaco administrado; por otra parte, también puede afectar en un transporte haciéndolo ineficaz a través del sistema circulatorio.

El agua corporal total se incrementa en proporción al grado de desnutrición, el volumen de líquido extracelular aumenta provocando a su vez que la retención de líquidos se incremente, esto podría aumentar el volumen de distribución de

fármacos hidrosolubles. Por otro lado, la disminución del tejido adiposo ante la pérdida de lípido en un estado de desnutrición modificará la distribución de fármacos liposolubles ante la pérdida de la unión fármaco tejido adiposo; este hecho tiene una implicación mayor, ya que esta reducción en la unión a compuestos orgánicos en este caso lípidos contribuye a que la concentración libre en el plasma de drogas liposolubles aumente y con ello la biodisponibilidad en tejidos diana contribuyendo a un aumento en sus acciones farmacológicas, incrementando el riesgo de reacciones adversas, incluso intoxicación (Oshikoya & Senbanjo, 2009). El mecanismo anteriormente descrito no es el único por el cual la desnutrición contribuye de manera negativa a modificar la farmacocinética, la disminución en la concentración de proteínas a todo nivel, intra y extracelular modifica la capacidad oxidativa, de transporte y eliminación provocando la disminución en la constante de eliminación que se observa en los pacientes pediátricos con cáncer y desnutridos induciendo que la vida media del fármaco se incremente en el plasma y así como la concentración en el estado estacionario, al tratarse de medicamentos de estrecho margen esto dará como resultado una mayor exposición de los tejidos al fármaco lo que puede inducir a toxicidad o alteración en la eficacia del tratamiento (Murry, Riva, & Poplack, 1998).

El riñón es el principal órgano de excreción y es el responsable de eliminar las sustancias hidrosolubles. El sistema biliar también elimina algunos fármacos y metabolitos. Aunque los fármacos también pueden eliminarse por otras vías (como el intestino, la saliva, el sudor, la leche materna y los pulmones), la contribución de estas vías suele ser pequeña; el riñón cumple una función importante en el metabolismo de los fármacos debido a que la reabsorción de los fármacos está controlada principalmente por el pH de la orina, con lo que cuando tenemos una orina más ácida, aumenta la reabsorción de ácidos débiles y disminuye la reabsorción de las bases débiles. Una orina alcalina produce el efecto contrario (Krishnaswamy, 1992) (Seth, Beotra, Bagga, & Seth, 1992).

En los individuos con desnutrición hay una reducción del gasto cardiaco con disminución del flujo sanguíneo provocando una disminución de la tasa de filtración glomerular (Boullata, 2010). La disminución del gasto cardiaco y de la tasa de filtración glomerular estará íntimamente ligada con un déficit en la eliminación del fármaco del organismo, lo cual llevará a una mayor exposición al fármaco

y a los metabolitos provenientes de él, esto podría contribuir a incrementar la posibilidad de intoxicación.

Obesidad y farmacocinética

Según la definición de la OMS la obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (OMS, 2015). Las personas con obesidad tienen incrementos de tejido adiposo, tejido magro y agua corporal, lo que provoca aumento del gasto cardiaco y la tasa de filtración glomerular, además de que es notoria una disminución del flujo sanguíneo en el tejido adiposo lo que puede influir a que haya una alteración en la distribución del fármaco en el organismo (Boullata, 2010).

La composición corporal alterada y los transportadores de proteínas (por ejemplo, el aumento de la α -1 glucoproteína acida) podría influir en la distribución, mientras que el aumento de la tasa de filtración renal, el gasto cardiaco y la inflamación pueden influir en el aclaramiento del fármaco (Ramírez-Alvarado, Sánchez-Roitz, Pérez-Díaz, & Millán-Brito, 2010). La biotransformación de los fármacos en el humano obeso no se ha caracterizado de manera clara, ya que cada familia de citocromos se verá afectada de manera particular, pudiendo aumentar, disminuir o no presentar ningún cambio, por lo que se requiere de estudios de caracterización particular para los miembros de la superfamilia del Citocromo P450 (Orellana & Guajardo, 2004).

Hablando de fármacos antimicrobianos existen estudios que demuestran que hay una evolución más lenta en el proceso infeccioso en pacientes con obesidad y desnutrición en comparación con pacientes que presentan un estado nutricional normal. Es importante hacer hincapié en la dosificación de los medicamentos de acuerdo con el estado nutricional del paciente, ya que se puede inducir a una toxicidad de no tomarse en cuenta dicho estado (Boullata, 2010).

Por otra parte, estudios previos habían sugerido que el aumento de la toxicidad de fármacos o disminución de la supervivencia, no sólo está asociada con la desnutrición, sino también, con el metabolismo de fármacos alterado en pacientes obesos. En estudios recientes realizados en pacientes obesos con Leucemia Linfoblástica Aguda, no se observa ninguna asociación entre el IMC y la toxicidad de fármacos, sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con cautela

debido al número relativamente pequeño de pacientes participantes en dicho estudio (Hijjya, y otros, 2006).

Interacción de alimentos y fármacos en pacientes con malnutrición

La dieta humana es rica en diferentes tipos de alimentos con lo cual podemos decir que es sumamente variable en cuanto a sustancias químicas y nutrientes, todos estos elementos ingeridos tienen la capacidad o no de modificar alguna de las fases del metabolismo de los fármacos.

La importancia de las interacciones entre los alimentos y los fármacos se puede resumir en cinco puntos:

- I. Los efectos de los alimentos sobre la absorción de los medicamentos y la absorción de drogas en la desnutrición.
- II. La competencia de unión a proteínas, su farmacocinética y su significación clínica.
- III. Las alteraciones de las tasas metabólicas de biotransformación y eliminación de los fármacos por hígado y riñones.
- IV. La eficiencia terapéutica y toxicidad de los fármacos.
- V. Las deficiencias nutricionales inducidas por los fármacos (Krishnaswamy, 1992).

Una dieta alta en proteínas en pacientes con Kwashiorkor puede ser fatal debido a que el hígado y la maquinaria metabólica pueden no ser capaces de metabolizar grandes cantidades de proteínas de manera inmediata. La prescripción de diuréticos para eliminar el edema puede ser contraproducente ya que el edema es causado por un desequilibrio hidroelectrico y el diurético contribuye a que haya una pérdida de potasio.

Al inicio del tratamiento a los pacientes edematosos se les debe de dar suficiente energía 100 Kcal/kg/día y proteína a razón de 1gr/kg/día. Esto será suficiente para detener los procesos catabólicos que se estarán suscitando (Thompson & Ungpharkorn, 2013).

En la desnutrición grave puede haber hipoglucemia ya que el hígado produce glucosa con menos facilidad y sus músculos han perdido la que tienen por

una menor cantidad de reserva de glucógeno. Es importante alimentar al paciente cada 2-3 horas, día y noche, en caso de anorexia se podrá utilizar sonda nasogástrica.

En desnutrición severa también se puede llegar a presentar hipotermia ya que hay una reducción de calor por una disminución en la tasa metabólica y la pérdida de calor se incrementa debido al área de superficie corporal relativamente mayor por Kg, y menos aislamiento debido a la pérdida de grasa, las infecciones aumentan la demanda de glucosa y si el suministro de glucosa es limitado la producción de calor se verá afectada, en este caso el alimentar con una mayor frecuencia al paciente ayudara a prevenir la hipotermia (Ashworth, 2001).

En resumen, vemos que es evidente que factores como el estado nutricional, ambientales, orgánicos y elementos de la misma dieta que influyen sobre la farmacocinética de los medicamentos, por lo que siempre en la práctica clínica debemos tomar en cuenta todos estos elementos antes de administrar cualquier fármaco, para así poder tener éxito terapéutico (Krishnaswamy, 1992).

Referencias

- Ashworth, A. (2001, mayo). Treatment of Severe Malnutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 32(5), 3.
- Bidlack, W., Brown, R. C., & Mohan, C. (1986, febrero). Nutritional parameters that alter hepatic drug metabolism, comjutation, and toxicity. *Fed Proc*, 45(2), 142-148.
- Boullata, J. I. (2010). Drug disposition in obesity and protein-energy malnutrition. *Proceedings of the Nutrition Society*, 69, 543-550.
- Collins, S., Dent, N., Binns, P., Bahwere, P., Sadler, K., & Hallam, A. (2006). Management of severe acute malnutrition. *Lancet*, 368, 1992-2000.
- Denoed-Ndam, L., Dicko, A., Baudin, E., Guindo, O., Grandesso, F., Sagara, I., Etard, J. F. (2015, 12 de junio). A multi-center, open-label trial to compare the efficacy and pharmacokinetics of Artemether-Lumefantrine in children with severe acute malnutrition: study protocol for the MAL-NUT study. *BMC Infectious Diseases*, 15(228), 1-11.
- Gomez-Almaguer, D., Montemayor, J., Gonzalez-Llano, O., Ruiz-Argüelles, G., Betz, N. L., & Marfil-Rivera, J. (1995). Leukemia and nutrition: IV improve-

- ment in the nutritional status of children with standar-risk acute lymphoblastic leukemia is associated with better tolerance of continuation chemotherapy. *Int J Ped Hematol Oncol*, 2, 53-56.
- Hijiya, N., Panetta, J. C., Zhou, Y., Kyzer, E. P., Howard, S. C., Jeha, S., Relling, M. V. (2006, 15 de diciembre). Body mass index does not influence pharmacokinetics or outcome of treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 108(13), 3997-4002.
- Joquera, F., Culebras, J. M., & González-Gallego, J. (1996, junio). Influence of nutrition on liver oxidative metabolism. *Nutrition*, 12(6), 442-447.
- Krishnaswamy, K. (1992). Drug metabolism and toxicity in malnutrition. En C. Y. Hin, T. N. Kock Wai, T. E. Siong, & M. I. Noor, *Proceedings of the sixth asian congress of nutrition*, pp. 182-188. Kuala Lumpur, Malaysia: Nutrition Society of Malaysia.
- Lares-Asseff, I., Flores-Pérez, J., Juárez-Olguin, H., Ramírez-Lacayo, M., Loredano-Abdalá, A., & Carbajal-Rodríguez, L. (1999). Influence of nutritional status on the pharmacokinetics of acetylsalicylic acid and its metabolites in children with autoimmune disease. *Am J Clin Nutr*, 69, 318-324.
- Lazzerini, M., & Tickell, D. (2011, 20 de mayo). Antibiotics in severely malnourished children: systematic review of efficacy, safety and pharmacokinetics. *Bull World Health Organ*, 89, 593-606.
- Mehta, S. (1983). Drug Disposition in Children with Protein Energy Malnutrition. *Jl of Pediatr Gastroenterol and Nutr*, 2(3), 407-417.
- Mehta, S. (1990). Malnutrition and drugs: clinical implications. *Dev Pharmacol Ther*, 159-165.
- Murry, D. J., Riva, L., & Poplack, D. G. (1998). Impact of nutrition on pharmacokinetics of anti-neoplastic agents. *Int J Cancer Suppl*, 11, 48-51.
- OMS (2015, 2 de enero). *Centro de Prensa*. Obtenido de Obesidad y Sobrepeso. Nota descriptiva N° 311: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
- Orellana, M., & Guajardo, V. (2004). Actividad del citocromo P450 y su alteración en diversas patologías. *Rev Méd Chile*, 134, 85-94.
- Oshikoya, K. A., & Senbanjo, I. O. (2009, diciembre). Pathophysiological changes that affect drug disposition in protein-energy malnourished children. *Nutr Metab*, 6(50), 1-7.

- Ramírez-Alvarado, M. M., Sánchez-Roitz, C., Pérez-Díaz, A., & Millán-Brito, E. (2010). Evaluación del efecto de la ingesta de una alta carga de ácidos grasos saturados sobre los niveles séricos de la proteína C reactiva, α 1-antitripsina, fibrinógeno y α 1-glicoproteína ácida en mujeres obesas. *Nutr Hosp*, 25(1), 72-79.
- Ronald, D. (2010). Assessing the impact of nutritional status on clinical outcomes in children and adolescents with cancer: A focus on the contributions from Mexico. *Hematologia*, 11(1), 25-29.
- Sallah, M. S. (2014, 1 de marzo). Pharmacology of Artemether in children with Protein Energy Malnutrition in the Gambia. *Thesis for the Degree of Doctor of Philosophy*, 20-34. Liverpool, Liverpool, United Kindom.
- Seth, V., Beotra, A., Bagga, A., & Seth, S. (1992, noviembre). Drug Therapy In Malnutrition. *Ind Pedia*, 29, 1341-1346.
- Thompson, W. A., & Ungpharkorn, A. (2013). Developed of a Physiologicaly based on pharmacokinetic model for children with severe malnutrition. *Abstracts of the Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe*, 22-2711.
- Trobec, K., Kos, M. K., Von-Haehling, S., Springer, J., Anker, S. D., & Lainscak, M. (2013, 8 de noviembre). Pharmacokinetics of Drugs in Cachectic Patients: A systematic Review. *PLOS ONE*, 8(11), 1-11 e79603.
- Walter-Sack, I., & Klotz, U. (1996). Influence of diet and nutritional status on drug metabolism. *Clin Pharmacokinet*, 31, 47-64.
- Zadaka, Z., Hysplera, R., Tichaa, A., & Vlcekb, J. (2013). Polypharmacy and malnutrition. *Current Opinion*, 16, 50-55.

Errores de medicación

Sergio Alberto Viruete Cisneros
Fela Paulina Contreras Berecochea
Yaritza Guadalupe Melchor Amaral

Un error de medicación es definido como “cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o da lugar a la utilización inapropiada de los medicamentos mientras el tratamiento farmacológico está bajo el control de los profesionales de la salud, el mismo paciente o un consumidor. Dichos eventos pueden estar relacionados a la práctica profesional, los productos para el cuidado de la salud, procedimientos o sistemas, incluyendo la prescripción, la comunicación de las indicaciones, el etiquetado, el empaçado y la nomenclatura de los fármacos; así como la composición, dispensación, distribución, administración, educación, monitoreo y uso de los mismos” (FDA, 2015) (Cofepris, 2014) (NCCMERP, 2015). Es considerado, por tanto, una falla no intencionada en el proceso de salud, específicamente en la medicación con todo lo que esto implica y que conlleva un potencial daño al paciente (EMA, 2015).

En el ambiente clínico existe confusión conceptual entre el error de medicación y el termino reacción adversa a los fármacos, esta última aparece a pesar de que el medicamento sea administrado, dosificado e indicado de forma correcta, estando ausente en todo momento la intencionalidad de causar daño en ambos casos; es decir, en el error médico se afecta al paciente cuando en el proceso de medicación del paciente existe confusión en alguna parte del proceso y se ejecuta mal la acción, y en la reacción adversa a un medicamento el proceso es efectivo y eficiente, y la afección al paciente se da por interacción fármaco-paciente (SSA, 2012) (Agencia Española del Medicamento & Productos Sanitarios, 2012).

La incidencia global de los errores de medicación es casi imposible conocerla, ya que la forma de reportarlos es muy diferente, además debido a la naturaleza del incidente la tendencia es no reportar, sino por el contrario, estos no se detectan o

se ocultan, por lo tanto en la literatura especializada podemos encontrar reportes que de forma voluntaria son realizados y publicados pero, que la forma de presentar los resultados difieren en cada uno de ellos, ya sea por las políticas institucionales de recolección de datos o por decisión del investigador (Frith, 2013). Por todo lo anterior, la información estadística acerca de los errores de medicación esta fraccionada a lo largo de toda la cadena de la prestación de la atención en salud, por ejemplo, en los Estados Unidos de Norteamérica se reporta una incidencia del 6.9%, mientras que en el Reino Unido y en Pakistán un 3% y un 5.5%, respectivamente (Alshaikh, Mayet, & Aljadhey, 2013), los errores de medicación para pacientes hospitalizados ocurrieron 12.3 veces por cada 1000 admisiones hospitalarias (EMA, 2015). Ante la dificultad de realizar un estudio global los reportes o estudios son fragmentados, con referencia a los errores de medicación en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) hay reportes que refieren una incidencia del 78% de errores de medicación entre el total de errores médicos que se presentan y de estos el 20% son errores de medicación que amenazan la vida del paciente y un 40% son errores de medicación que requieren tratamiento que prolonga la estancia del paciente en la Unidad, contabilizando un promedio de 1.75 errores de medicación por día en dicha unidad (Frith, 2013) (Rothchild, y otros, 2005). En este estudio se calculó la incidencia con base en los eventos que se llevaban a cabo en cada paciente cada día en la UCI. En Ryadh, Arabia Saudita, se realizó un estudio entre noviembre del 2009 y octubre del 2010 para analizar la causa raíz de los errores de medicación en el Hospital Universitario de la localidad, mediante el reporte espontáneo y anónimo en una base de datos para el propósito se obtuvo un 0.4% de incidencia (949 errores de medicación que se presentaron en 240,000 eventos de prescripción); el 14% de estos errores resultaron en daño para el paciente, el 89% del total tuvo lugar en el momento de la prescripción farmacológica, es decir, el médico estuvo directamente implicado en la gran mayoría de ellos, y los tipos más comunes de errores fueron: la prescripción como tal (44%) y una dosificación inadecuada (31%) (Alshaikh, Mayet, & Aljadhey, 2013).

En noviembre de 1999, se publicó el reporte del Comité de Calidad de los cuidados de Salud del Instituto de Medicina de los Estados Unidos de Norteamérica titulado “Errar es Humano: construyendo un Sistema de Salud Seguro” (*To Err Is Human: Building a Safer Health System*); en dicho reporte se revisó la información existente hasta el momento, haciendo una estimación de acuerdo con los estudios

que se llevaron a cabo en Utah y Colorado que 44,000 norteamericanos morían anualmente como resultado de errores médicos, y de acuerdo con el estudio que se realizó en Nueva York la estimación es de 98,000 muertes anuales causadas por este mismo rubro, hay que hacer notar que este estudio estima errores médicos, es decir, incluye todos los actos médicos, y no sólo los que tienen relación con la prescripción (Kohn, Corrigan, & Donaldson, 1999).

Los errores de medicación representan, en primer lugar, un elevado costo en vidas humanas, calidad de vida de los pacientes afectados al prolongar la estancia hospitalaria, las secuelas y complicaciones derivadas directamente de los errores de medicación, así como las implicaciones en la dinámica familiar y el sufrimiento que se genera alrededor del paciente afectado. En segundo lugar, presentan un inmenso gasto en salud pública, con un costo anual estimado en Europa entre 4,500 y 21,800 millones de euros (EMA, 2015). En EUA el costo estimado oscila entre 17,000 y 29,000 millones de dólares (Kohn, Corrigan, & Donaldson, 1999).

En busca de una solución

Con un panorama tan complejo, primero para determinar la dimensión del problema y después por la interacción de las múltiples disciplinas que confluyen en la atención de pacientes, la solución no deja de ser por sí misma aún más compleja; sin embargo habrá que tratar de involucrar a todos los actores que de una u otra forma participan en la cadena de atención médica de nuestros pacientes y enfocarlos para que brinden una atención de calidad.

En aras de lograr un sistema de calidad que procure excelencia clínica se han propuesto diferentes modelos de aseguramiento de la calidad como el propuesto por Donabedian en 1966 (Donabedian, 2005), centrado en la relación médico-paciente en el que plantea la búsqueda de indicadores que faciliten la medición de la atención médica, centrándose en la relación existente entre la estructura, los procesos y los resultados; en el afán de encontrar el mejor sistema el profesor Carayon propone desde la Ingeniería Industrial y en particular desde la subespecialidad de factor humano, el modelo de Iniciativa de Ingeniería de Sistemas para la Seguridad del Paciente (SEIPS por sus siglas en inglés; System Engineering Initiative for Patient Safety) (Carayon, y otros, 2006) en este sistema se enfatiza la interdependencia entre los componentes del sistema que en coincidencia con Donabedian

siguen siendo: estructura o sistema de trabajo, procesos y resultados; sin embargo y a diferencia del modelo propuesto por Donabedian se identifican un abanico de componentes inmersos en estos tres principales y que en el caso de la estructura o sistema de trabajo encontramos a las personas, la organización misma (empresa), las herramientas y tecnología con que se cuenta, las tareas y el medio ambiente laboral; en el caso de los procesos se toman en cuenta los procesos de salud y otros procesos; y en el rubro de resultados se toma en cuenta los resultados organizacionales y del empleado, así como los resultados en la seguridad del paciente y la calidad de la atención. Hay que tener en cuenta que este sistema aplica en todo el proceso de atención en salud, sin embargo y debido al tema que nos ocupa en este capítulo nos enfocaremos en las medidas publicadas en cuanto a prevención en errores de medicación se refiere.

Sistema de trabajo (estructura)

Las personas como parte del sistema de trabajo o de la estructura deberá contar con una serie de elementos que tienen que ver con la educación, habilidad y conocimientos, así como con la motivación y las expectativas a sus propias necesidades, tomando en cuenta características psicológicas y físicas de cada uno de los integrantes del equipo de salud, a través del tiempo la currícula de los planes de formación del personal de salud han evolucionado ligado a las necesidades de la atención de salud nutriéndose de la experiencia de profesionales comprometidos con la salud de sus pacientes y con la enseñanza de las nuevas generaciones (Stern & Papadakis, 2006). Sin olvidar la educación médica continua como un pilar.

Sin embargo, al conjugar la empresa (organización) con la formación del personal de salud nos enfrentamos al gran reto de transmitir, por un lado las necesidades de la organización y sus características propias en cuanto al tipo de liderazgo ejercido por sus mandos tanto medios como altos, los horarios de trabajo con especial énfasis en las residencias médicas (Rosenbaun & Lamas, 2012) y el ausentismo laboral, las relaciones interpersonales, así como la cultura organizacional y la comunicación hacia el interior de la organización (Landrigan, y otros, 2010) (Viniestra-Velázquez, 2005).

En cuanto a las herramientas y tecnología, cabe mencionar el acceso a las tecnologías de la información disponibles en la organización, como pueden ser:

el expediente electrónico, un sistema computarizado conectado al servidor del proveedor ya sea interno o externo (Brown, 2001), y un sistema de medicación mediante el uso de código de barra (Henneman, Marquard, Fisher, Bleil, & Walsh, 2012) (Poon, y otros, 2010), así como dispositivos médicos varios como pueden ser bombas de infusión “inteligentes”, y otras herramientas tecnológicas que puedan ser añadidas o adaptadas a las características del personal que labora en la organización (factor humano) (Starmer, y otros, 2014) (Chapuis, y otros, 2010).

Las tareas son múltiples como múltiples son las disciplinas que intervienen en la atención en salud, estas tareas deben estar sujetas a liderazgo y control permitiendo que los integrantes del equipo de salud actúen con la autonomía que sus rangos y habilidades lo permitan desde el punto de vista normativo (Lefrak, 2002) (Vogus & Sutcliffe, 2007), tomando en cuenta en el caso del manejo de pacientes ambulatorios, al mismo paciente y su responsabilidad y capacidad para ser autónomo (Lane, Troyer, Dienemann, Laditka, & Blanchette, 2014) (Mager, 2007).

El ambiente en que se labora impacta en el desempeño del equipo de salud ya que el diseño propio de la unidad, impacta en la cantidad de luz que se recibe en las diferentes áreas de trabajo, el ruido generado en la misma unidad o el ruido que se propaga del exterior, así como la climatización de las áreas son importantes para evitar la distracción, el agobio o la falta de atención en las funciones de cada uno de los integrantes del equipo de salud (Carayon, y otros, 2006).

Procesos

En el sistema hospitalario y de atención ambulatoria del paciente existen múltiples procesos, en primer lugar, están los procesos orientados directamente con el cuidado de la salud, es decir los encaminados a la atención directa del paciente por el personal de salud que tiene contacto directo con él y la prescripción y administración de medicamentos; en segundo lugar, existen otros procesos que hace posible el buen funcionamiento del sistema hospitalario como tal, es decir, los procesos de compras, mantenimiento, limpieza, almacenamiento, información y los procesos que por sí mismos inducen a la mejora de las actividades relacionadas y los procesos que informan de manera fluida las rutas críticas en el funcionamiento organizacional.

A primera vista, los procesos directamente relacionados con la generación del error médico son los que están orientados a la atención del paciente, sin embargo, todo suma, es decir si el proceso de compra no es eficiente y eficaz, notaremos la ausencia de los medicamentos indicados para enfermedades particulares, presentaciones incorrectas, ausencia de material para administrar los fármacos, etc. Por otro lado, podemos sufrir las consecuencias del almacenaje y dispensación incorrectos de los medicamentos, por falla en la temperatura y humedad del sitio de resguardo, así como la entrega del medicamento que puede ser sensible a la luz y no encontrarse protegido para el caso; como puede observar el lector, la complejidad en cuanto a los procesos exige una difusión clara de la interrelación de estos, entre sí, basándose en el sistema de gestión de la calidad de la organización (Carayon, y otros, 2006).

Resultados

La atención en salud requiere la interacción entre tres personajes al menos: la organización prestadora de los servicios, el personal de salud y el paciente, los resultados esperados por cada uno de ellos son totalmente diferentes a pesar de buscar el bienestar del paciente ante una situación de enfermedad, diagnóstico o prevención; en primer lugar el resultado esperado por el paciente es la seguridad integral, así como la calidad en la atención brindada, eso es lo esperado por la persona que sufre un estado morbo, la variación del resultado será influida por la naturaleza de la enfermedad pero siempre en un marco ético, seguro, cálido y de calidad.

Por otro lado, el personal de salud espera satisfacción al llevar a cabo las actividades propias de su puesto y responsabilidad, que van de la mano con los procesos y el sistema de trabajo, al recibir las facilidades para la realización de su trabajo en toda la extensión de su profesionalismo; disminuyendo el estrés y en última instancia evitando el síndrome de *burnout*, siempre salvaguardando su integridad y salud.

En última instancia, de forma ideal los resultados esperados por la organización son de carácter económico, es decir el margen de ganancia en el caso de organizaciones privadas, y en caso de las organizaciones de salud pública o de beneficencia, la mejor aplicación del presupuesto.

Conciliar las expectativas es la tarea en este rubro, lograr que la satisfacción se logre en los tres actores es más que complicado, sin embargo es un reto para contribuir a la disminución de los errores de medicación (Carayon, y otros, 2006).

El modelo propuesto en las líneas anteriores para la disminución y control de los errores de medicación plantea el reto de la transformación en prácticamente todos los elementos del sistema y representa un trabajo titánico con alta resistencia al cambio por lo que su implementación debe ser gradual, logrando la participación de todos los involucrados ejerciendo un liderazgo a prueba de todo e incluyente, con una visión de empoderamiento a cada uno de los participantes; tomando como premisa lo siguiente:

Uso racional de los medicamentos como premisa de calidad en la atención de calidad

El uso racional de medicamentos implica la administración de medicamentos adecuados para las necesidades terapéuticas de nuestros pacientes, en dosis que satisfagan sus necesidades particulares (dosis, pauta posológica y duración correctas). Estos fármacos deben ser de calidad aceptable, deben estar disponibles y deben ofrecerse a los enfermos y la comunidad a un precio asumible y lo más reducido que sea posible (OMS, 1985).

Al llevar a cabo esta premisa, lograremos en gran medida reducir los errores de medicación.

Terminología

En esta sección se definirán los diferentes tipos de errores.

En función del proceso de la cadena terapéutica donde se originan (American Society of Hospital Pharmacist, 1993)

- *Error de prescripción.* Son errores que se producen durante la prescripción: dosis, forma de dosificación, cantidad, vía de administración, concentración, duplicidad, frecuencia de administración o instrucciones de uso de un medicamento prescrito por el médico u otro prescriptor autorizado. También

prescripciones ilegibles, incompletas, incorrectas o verbales que conducen a errores que llegan al paciente.

- *Error de omisión.* Fallo en la realización de los pasos necesarios para conseguir un objetivo terapéutico.
- *Error de tiempo equivocado.* Administración de la medicación fuera del intervalo de tiempo predefinido para su esquema horario (este intervalo debe ser definido por cada institución; generalmente se considera una hora antes y hasta una hora después de la hora pautaada).
- *Error de medicamentos no autorizados.* La administración de medicación no autorizada a un paciente por una receta legítima para el mismo.
- *Error incorrecto sobre la dosis.* La administración de medicamento al paciente en una dosis diferente a la ordenada por el prescriptor.
- *Error sobre la preparación del medicamento.* El medicamento fue formulado o manipulado incorrectamente antes de la administración al paciente.
- *Error en la técnica de administración.* Procedimiento inapropiado o técnica inapropiada en la administración de un medicamento.
- *Error con medicamento deteriorado.* Administración de un medicamento que ha expirado o en el cual la integridad física o química de la forma de dosis ha sido comprometida.
- *Error de monitoreo.* Fallo en la revisión de un régimen prescrito para la forma apropiada de detectar problemas, o fallo en el uso clínico o de laboratorio apropiado para adecuar la valoración de la respuesta del paciente hacia una terapia prescrita.
- *Error de adherencia al paciente.* No seguir el plan terapéutico propuesto en la prescripción.

Errores de medicación según los niveles de gravedad

(NCCMERP, 2015)

- *Error potencial.* Categoría A: Las circunstancias o eventos que tienen la capacidad de causar un error.
- *Error producido, sin daño.* Categoría B: Ocurrió un error, pero este no repercutió en el paciente. Categoría C: Ocurrió un error que repercutió en el paciente, pero no le causó daño. Categoría D: Ocurrió un error que repercutió

en el paciente y requirió monitoreo para confirmar si resultó o no daño en el paciente y para saber si requiere o no intervención para evitar un daño.

- *Error producido, con daño.* Categoría E: Ocurrió un error que pudo haber contribuido o resultó en un daño temporal del paciente y requiere intervención. Categoría F: Ocurrió un error que pudo haber contribuido o resultó en un daño temporal del paciente y requiere hospitalización inicial o prolongada. Categoría G: Ocurrió un error que pudo haber contribuido o resultó en un daño permanente en el paciente. Categoría H: Ocurrió un error que requirió intervención necesaria para mantener al paciente con vida.
- *Error producido, con muerte.* Categoría I: Ocurrió un error que pudo contribuir o causó la muerte del paciente.

Fases dentro del proceso de tratamiento en las cuales puede ocurrir un error de medicación (EMA, 2015)

Prescripción. Una prescripción es una orden escrita en la cual se incluyen instrucciones detalladas sobre qué producto médico o fármaco debe ser administrado a quién, en qué fórmula, dosis, vía de administración, cuándo, qué tan frecuente y por cuánto tiempo. Entonces un error en la prescripción puede ser definido como un fallo en el proceso de la escritura de la misma que resulta en una instrucción errónea en una o más características de la prescripción.

Las prescripciones pueden introducir errores por el uso de abreviaciones, particularmente cuando son escritas a mano. Letra difícil de leer, errores de ortografía en los nombres de fármacos y déficit en los detalles acerca de la dosis y cantidad también pueden inducir errores en la prescripción. El amplio uso de sistemas electrónicos para prescribir generalmente elimina muchos errores. No obstante, es aún posible seleccionar el fármaco incorrecto o la dosis y cantidad incorrectos de un menú desplegable del sistema de prescripciones electrónico.

Distribución. Las prescripciones son dadas enormemente en hospitales y farmacias. Los errores pueden ser inducidos por la selección del producto equivocado desde el estante, en términos del fármaco erróneo, formulación, dosis e intensidad. Estos errores pueden ser provocados por el diseño del empaquetado, la fuerza o intensidad no especificada claramente o similitudes en el nombre del producto. En el caso en que se usen etiquetas, más errores pueden ser provocados

por esta etiqueta de distribución si es que esta contiene instrucciones incorrectas de la dosis y puede haber inconsistencia entre la etiqueta de distribución el producto suplido.

También puede ocurrir que la prescripción sea dada al paciente equivocado, particularmente en el ambiente hospitalario o en el cuidado en casa. Una buena práctica para evitar este tipo de errores puede incluir preguntarle al paciente específicamente si el producto que se le ha dado es el que normalmente obtiene y checar que este sea el producto generalmente recomendado en las guías de tratamiento. Es común que a los pacientes se les dé medicamentos cuando son dados de alta del hospital y esto puede ser otra fuente para causar un error.

Preparación y administración. Algunos productos medicinales para uso o administración parenteral requieren preparación, dilución o reconstitución antes del uso y esto puede inducir un error de medicación. Otra fuente de error puede ser el uso de fármacos que hayan expirado o han sido guardados incorrectamente lo cual lleva a una pérdida de eficacia del mismo.

En casos donde los medicamentos son administrados por los pacientes mismos, las razones de errores de medicación incluyen el decline de la función hepática y renal del paciente, deterioro cognitivo, comorbilidades, ser dependiente de algo o alguien, no compatibilidad con los medicamentos y polifarmacia. La edad avanzada del paciente es también un factor de riesgo para los errores de medicación.

El paciente puede no recibir el medicamento en un horario adecuado, por ejemplo, recibir el medicamento con el estómago vacío o en la mañana mejor que durante la tarde. La información sobre el producto debe incluir instrucciones claras sobre el tiempo más apropiado para administrar la dosis (si es importante) y si el medicamento puede o debe ser tomado con comida sólida o bebidas. La información del producto debe tener las contraindicaciones de su uso en pacientes con hipersensibilidad para la sustancia activa o excipientes.

Causas comunes de errores de medicación

Los errores de medicación ocurren usualmente a causa de múltiples y complejos factores, todos quienes son parte del Sistema de salud —incluyendo a los profesio-

nales de la salud y pacientes— juegan un rol previniendo errores de medicación: (American Society of Hospital Pharmacist, 1993) (FDA Consumer Health Information, 2009)

1. Designación ambigua en etiquetas o en el empaque
2. Nomenclatura del medicamento
3. Fallo o mala función del equipo
4. Letra manuscrita ilegible
5. Transcripción inapropiada
6. Cálculo inexacto sobre la dosis
7. Personal con preparación insuficiente
8. Uso de abreviaciones en la prescripción
9. Errores de etiquetado
10. Carga de trabajo excesiva
11. Períodos largos de trabajo individual
12. Medicamentos no disponibles

Un estudio en el área de oncología mostró que el tipo más común de errores de medicación en esa área son: la prescripción en un 66%, la administración de dosis inapropiada en un 42%, y los errores de omisión en un 9%. En cuanto a las causas se encontró que la principal causa es no seguir el protocolo de procedimientos dado por la institución o que el mismo protocolo tenía errores en un 39%, seguido por la no comprensión o errores en las órdenes escritas en un 30%, y una comunicación pobre incluyendo tanto a el equipo de profesionales de la salud como al paciente en un 26% (EMA, 2015).

Medidas para prevenir errores de medicación

Recomendaciones para la Organización de Salud

(American Society of Hospital Pharmacist, 1993)

- Tener en consideración al contratar o asignar al personal, cuales son las habilidades y atributos que debe tener o desarrollar cuando estén envueltos en prescribir o ejecutar las órdenes de medicación, así como en la preparación, en la distribución, en la administración de los medicamentos, sin dejar de lado la educación del paciente.

- Contar con suficiente personal que deberá estar disponible para ejecutar las tareas de forma adecuada. Las políticas y procedimientos deben asegurar que los niveles de carga de trabajo sean adecuados y que las horas de trabajo están establecidas y sean raramente excedidas.
- Que exista un ambiente de trabajo adecuado para la preparación de los fármacos.
- Definir claramente las líneas de autoridad y áreas de responsabilidad para la prescripción, distribución y administración de medicamentos.
- Los farmacéuticos y otros miembros del equipo involucrados en el almacenamiento y dispensación de las órdenes prescritas de fármacos deberían, idealmente, tener acceso a la información clínica de los pacientes (incluyendo medicación, alergias, hipersensibilidad a fármacos, diagnósticos, estado de gestación, valores de laboratorio) para contribuir con su punto de vista profesional a la pertinencia de las prescripciones de fármacos.
- El departamento de farmacia debe hacerse responsable por el procedimiento de distribución y control de todos los fármacos que son usados en conjunto con la organización.
- Excepto en situaciones de emergencia, todos los productos fármacos estériles y no estériles deben ser dados por parte del departamento de farmacia para cada paciente en dosis unitarias.
- El encargado o director de la farmacia y el equipo que labora ahí mismo, deben asegurar que todos los fármacos usados en la institución son de alta calidad e integridad.
- El uso doméstico de fármacos por los pacientes debe ser evitado tanto como sea posible.
- La información adecuada sobre los fármacos deberá ser accesible por todo el personal de salud que interviene en el proceso.

Recomendaciones para prescriptores

(American Society of Hospital Pharmacist, 1993)

El proceso de prescripción es uno de los primeros puntos en el cual los errores de medicación aumentan. Se ha estimado que el 1% de pacientes hospitalizados sufren eventos adversos como resultado de la mala gestión médica y que las complicaciones relacionadas con fármacos son el tipo más común de eventos adversos.

- Es especialmente crucial buscar por información cuando se está prescribiendo para condiciones y enfermedades que no son experimentadas típicamente dentro de la práctica del prescriptor.
- Los prescriptores deben estar actualizados acerca del tema por medio de revisión de literatura, consulta con farmacéuticos y otros médicos, así como la participación constante en programas profesionales de educación continua y otros medios.
- Los prescriptores deben evaluar el estado global del paciente y revisar todos los fármacos que se agregaron a la terapia antes de prescribir más o nuevos productos y así comprobar posibles antagonistas o reacciones complementarias de los fármacos.
- En hospitales, los prescriptores deben estar familiarizados con el sistema de prescripción de fármacos.
- Las prescripciones de medicamentos deben estar completas. Se debe incluir el nombre del paciente, el nombre genérico del fármaco, vía y lugar de administración, forma de dosificación, dosis, intensidad, cantidad, frecuencia de la administración y el nombre de quien la prescribe.
- Una prescripción médica escrita a mano debe ser legible, incluyendo las firmas.
- La prescripción de un fármaco de forma verbal (que son comunicadas oralmente) deben ser reservadas sólo para situaciones en las que es imposible o no muy práctico para el prescriptor escribir una orden o registrarla en la computadora.
- Mientras sea posible, los fármacos deben ser prescritos para ser administrados vía oral en lugar de vía parenteral.
- Mientras sea posible, el prescriptor debe hablar con el paciente o la persona que se haga cargo este para explicarle la medicación recetada y cualquier precaución u observación que pueda ser indicada, incluyendo reacciones alérgicas o hipersensibilidad.

Recomendaciones para farmacéuticos

(American Society of Hospital Pharmacist, 1993)

Se espera que el farmacéutico desempeñe un papel fundamental en la prevención de uso indebido de un medicamento. Idealmente, el farmacéutico debe colaborar

con el prescriptor para desarrollar, implementar, y monitorear un plan terapéutico y así producir fines u objetivos esperados para el tratamiento del paciente.

- Los farmacéuticos deben estar disponibles para los prescriptores y enfermeras y así ofrecer información y consejos acerca de ciertos tratamientos terapéuticos y el uso correcto de los medicamentos.
- Los farmacéuticos deben estar actualizados acerca del tema por medio de revisión de literatura, consulta con compañeros y otros médicos, participación constante en programas profesionales de educación continua y otros medios.
- Los farmacéuticos deben estar familiarizados con el sistema de prescripción de fármacos y las políticas sobre la distribución de medicamentos, así como los procedimientos establecidos por la organización para proveer una distribución segura de fármacos y productos relacionados.
- Antes de dar un fármaco en una situación que no sea de emergencia, el farmacéutico debe revisar una copia original de la prescripción escrita. Todos los procesos deben estar conformados con leyes y regulaciones estatales y federales que sean aplicables.
- Los farmacéuticos deben revisar el uso de etiquetas auxiliares y el uso prudente de las mismas, cuando es claro que esta puede evitar muchos errores de medicación.
- Los farmacéuticos deben observar cómo se están usando los medicamentos en ese momento en cada paciente dentro del área de cuidados y asegurar que la distribución y los procesos de almacenamiento han sido seguidos y auxiliar a las enfermeras para optimizar la seguridad del paciente.

Recomendaciones para enfermeras

(American Society of Hospital Pharmacist, 1993)

En virtud de su trato directo con las actividades del cuidado del paciente y la administración de medicamentos a estos, las enfermeras —tal vez más que cualquier otro profesional de la salud— están en una excelente posición para detectar y reportar cualquier error de medicación. Las enfermeras, a menudo son el punto final donde se balancea la relación entre médicos, farmacéuticos y enfermeras, para cumplir el propósito del proceso de medicación, es por esto que las enfermeras y enfermeros juegan un papel importante en la reducción del riesgo.

- Las enfermeras que laboran en un sistema organizacional de salud deben estar familiarizadas con el uso del sistema de prescripción de medicamentos.
- Todas las prescripciones de fármacos deben ser verificadas antes de que sean administradas al paciente.
- Las enfermeras deben de revisar los medicamentos de un paciente respecto con los resultados que se quieren lograr, duplicidad terapéutica y posible interacción entre fármacos.
- La identidad del paciente debe ser verificada antes de que le sean administrados medicamentos de cada dosis prescrita.
- Todas las dosis deben de ser administradas en tiempo como fueron determinadas a menos de que haya dudas o problemas que se deban de resolver antes.
- La dosis de los medicamentos no debe ser retirada del empaque o la etiqueta hasta antes de que se administre.
- Cuando la concentración o dosificación estándar del medicamento no esté disponible, el cálculo sobre la dosis y otros cálculos matemáticos deben ser revisados por alguien más (otra enfermera o un farmacéutico).
- Las enfermeras deben hablar con los pacientes o sus cuidadores para comprobar que entendieron el uso de los medicamentos y cualquier otra precaución especial u observaciones que puedan ser indicadas.
- Cuando un paciente objeta o duda si algún fármaco en especial debe ser administrado, la enfermera debe de escucharlo, responder sus preguntas, y si es apropiado checar de nuevo la prescripción médica y el producto que se le dará antes de administrárselo para asegurar que no se está cometiendo un error prevenible.

Recomendaciones para pacientes y cuidadores personales

(American Society of Hospital Pharmacist, 1993)

Pacientes (o su cuidador personal) tienen el derecho de saber todo acerca de cualquier aspecto en su cuidado, incluyendo la terapia farmacéutica. Cuando el estado de un paciente lo permite, los profesionales de la salud deben alentar al paciente a tomar un papel activo en el uso de su medicamento por medio de preguntas y dudas que puedan tener de su régimen. Generalmente, si el paciente tiene más conocimiento sobre su tratamiento, las inseguridades acerca del tratamiento pueden ser resueltas y los errores ser prevenidos.

- Los pacientes deben informar directamente al profesional de la salud acerca de todos los síntomas, alergias, sensibilidades y medicamentos de uso recurrente. Los pacientes deben comunicar su actual estado de automedicación aún si este difiere de las instrucciones prescritas.
- Los pacientes deben sentirse libres de preguntar dudas acerca de cualquier procedimiento y tratamiento recibido.
- Los pacientes deben aprender los nombres de los fármacos que le son prescritos y administrados, así como la dosis y los horarios en que lo recibe.

El análisis de la causa origen es un método estructurado usado para analizar eventos severos derivados de errores de medicación. El objetivo es identificar ambos errores activos (errores ocurriendo en el punto de interferencia de entre humanos y un complejo sistema) y errores latentes (los problemas ocultos con el sistema de salud que contribuyen en el evento) (EMA, 2015).

Un equipo multidisciplinario debería analizar la secuencia de eventos que llevaron a que se cometiera ese error. El análisis de la causa origen debe ser desarrollada a nivel local a fin de prevenir cualquier daño futuro eliminando los errores latentes y asegurando confidencialidad. Un análisis de este tipo debe ser dirigido para cualquier tipo de errores de medicación en el ambiente de post-comercialización para que de esta forma se pueda aprender de incidentes pasados para reducir futuros incidentes de este tipo. El análisis de la causa origen tiene tres pasos básicos: (EMA, 2015)

1. Identificación del problema (incluyendo detalles de ¿qué pasó?, ¿dónde?, ¿cuándo?, ¿en qué situación?, y ¿cuál es el impacto que tuvo?).
2. Identificación de las causas del problema (describe el proceso que conllevó a que surgiera el problema e identificar los niveles en que dicho error ocurrió).
3. Identificación de soluciones (identificar soluciones posibles o potenciales que intervengan en el origen del error durante el proceso).

La Organización Mundial de la Salud también hace énfasis en otros puntos para prevenir errores de medicación (OMS, 2003)

- Establecer un equipo de médicos, enfermeros y farmacéuticos que determine las prácticas óptimas de forma consensuada.

- Introducir un sistema de obtención y anotación de información sobre errores de medicación que no conlleve la imposición de sanciones.
- Desarrollar procedimientos escritos, con directrices y listas de comprobación, para la administración de líquidos intravenosos y fármacos de alto riesgo, como insulina, heparina y narcóticos.
- Establecer horarios normalizados de administración de medicamentos y una norma que determine que éstos sólo pueden administrarse cuando el paciente se encuentra en el recinto hospitalario.
- Exigir que se confirme la identidad de cada paciente antes de administrar un fármaco.
- Permitir las indicaciones verbales o telefónicas exclusivamente en casos de urgencia.
- Exigir que los nombres de los medicamentos se escriban de forma legible y completa.
- Exigir el uso de un sistema de notación normalizado.
- Exigir que las unidades de la dosis se escriban siempre de la misma forma; por ejemplo, “mcg” y no “Hg” o “g” y no “gm”.
- Anteponer ceros a los valores inferiores a 1 (“0.2” en lugar de “.2”) y evitar añadir ceros a los valores superiores a 1 (“2” en lugar de “2.0”).
- Exigir que en todas las prescripciones la vía de administración y las indicaciones se escriban de forma completa.
- Exigir a los prescriptores que escriban el nombre genérico y la marca de aquellos medicamentos con nombres que se presten a confusión, ya sea por su ortografía o pronunciación.

Bibliografía

- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (2012, 19 de julio). Boletín Oficial del Estado. *Real Decreto 711/2002*. Madrid, España: Arazandi.
- Alshaiikh, M., Mayet, A., & Aljadhey, H. (2013, septiembre). Medication Errors Reporting in a University Teaching Hospital in Saudi Arabia. *J Patient Saf*, 9(3), 145-149.
- American Society of Hospital Pharmacist (1993). ASHP guidelines on preventing medication errors in hospitals. *Am J Hosp Pharm*, 50, 305-314.

- Brown, M. M. (2001, 9 de octubre). Managing Medication Errors by Design. *Crit Car Nurs Quart*, AS097A(06), 77-97.
- Carayon, P., Schoofs-Hundt, A., Karsh, B. T., Gurses, A. P., Alvarado, C. J., Smith, M., & Flatley-Brennan, P. (2006). Work System Design for Patient Safety: the SEIPS model. *Qual Saf Health Care*, 15(Suppl 1), i50-i58.
- Chapuis, C., Roustit, M., Bal, G., Schwebel, C., Pansu, P., David-Tchouda, S., Be-douch, P. (2010). Automated drug dispensing system reduce medication errors in an intensive care setting. *Crit Care Med*, 38(12), 2275-2281.
- Cofepris (2014, 01 de enero). *Guía RAM CNFV*. Recuperado el 27 de julio de 2015, de Cofepris: www.cofepris.gob.mx
- Donabedian, A. (2005). Evaluating the Quality of Medical Care. (Blackwell, Ed.) *The Milbank Memorial Fund Quarterly*, 83(4), 691-729.
- EMA (2015, 01 de abril). *Good Practice Guide on Risk Minimisation and Prevention of Medication Errors*. Recuperado el 16 de julio de 2015, de European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/04/WC500185538.pdf
- FDA, U. (2015, 21 de mayo). *U.S. Food and Drug Administration*. Recuperado el 27 de 07 de 2015, de Medication Errors: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/medicationerrors>
- Food and Drug Administration, FDA (2009, 01 de agosto). *FDA Consumer Health Information*. Recuperado el 8 de julio de 2015, de FDA: <http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCM143038.pdf>
- Frith, K. H. (2013, octubre-diciembre). Medication Errors in the Intensive Care Unit. *AACN Adv Crit Care*, 24(4), 389-404.
- Henneman, P. L., Marquard, J. L., Fisher, D. L., Bleil, J., & Walsh, B. (2012, diciembre). Bar-code Verification: Reducing but not Eliminating Medication Errors. *JONA*, 42(12), 562-566.
- Kohn, L. T., Corrigan, J. M., & Donaldson, M. S. (1999). *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. (N. A. Sciences, Ed.) Washington D.C., USA: National Academy Press.
- Landrigan, C. P., Parry, G. J., Bones, C. B., Hackbarth, A. D., Goldmann, D. A., & Sharek, P. J. (2010, 25 de noviembre). Temporal Trends in Rates of Patient Harm Resulting from Medical Care. *N Engl J Med*, 363(22), 2124-2134.

- Lane, S. J., Troyer, J. L., Dienemann, J. A., Laditka, S. B., & Blanchette, C. M. (2014, octubre-diciembre). Effects of Skilled Nursing Facility Structure and Process Factors on Medication Errors During Nursing Home Admission. *Health Care Manage Rev*, 39(4), 340-351.
- Lefrak, L. (2002, 7 de agosto). Moving Toward Safer Practice: Reducing Medication Errors in Neonatal Care. *J Perinat Neonat Nurs*, 16(2), 73-84.
- Mager, D. R. (2007, marzo). Medication Errors and The Home Care Patient. *Home Healthcare Nurse*, 25(3), 151-155.
- NCCMERP (2015, 1 de enero). *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention*. Recuperado el 7 de julio de 2015, de About Medication Errors: <http://www.nccmerp.org/about-medication-errors>
- OMS (1985). *Uso Racional de los Medicamentos: Informe de la Conferencia de Expertos*. Organización Mundial de la Salud. Ginebra: OMS.
- OMS (2003, 2 de enero). *Organización Mundial de la Salud*. Recuperado el 08 de julio de 2015, de WHO: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s8121s/s8121.pdf>
- Poon, E. G., Keohane, C. A., Yoon, C. S., Ditmore, M., Blane, A., Levtzion-Korach, O., ... Gandhi, T. K. (2010, 6 de mayo). Effect of Bar-Code Technology on the Safety of Medication Administration. *N Engl J Med*, 362(18), 1698-1707.
- Rosenbaun, L., & Lamas, D. (2012, noviembre). Residents' Duty Hours-Toward and Empirical Narrative. *N Engl J Med*, 367(21), 2044-2049.
- Rothchild, J., Landigran, C. P., Cronin, J. W., Kaushal, R., Lockley, S. W., Burdick, E., Bates, D. W. (2005, agosto). The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. *Crit Care Med*, 33(8), 1694-1700.
- SSA (2012, 11 de diciembre). Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012. *Instalación y Operación de la farmacovigilancia*. D.F., México: Diario Oficial de la Federación.
- Starmer, A. J., Spector, N. D., Srivastava, R., West, D. C., Rosenbluth, G., Allen, A. D., Landrigan, C. P. (2014, 6 de noviembre). Changes in Medical Errors after Implementation of a Handoff Program. *N Engl J Med*, 371(19), 1803-1812.
- Stern, D. T., & Papadakis, M. (2006, 26 de octubre). The Developing Physician-Becoming a Professional. *N Engl J Med*, 355(17), 1794-1799.

- Viniegra-Velázquez, L. (2005). El Desafío de la Educación en el IMSS: cómo constituirse en la avanzada de la superación institucional. *Rev Med IMSS*, 43(4), 305-321.
- Vogus, T. J., & Sutcliffe, K. M. (2007, octubre). The Impact of Safety Organizing, Trusted Leadership, and Care Pathways on Reported Medication Errors in Hospital Nursing Units. *Med Care*, 45(10), 997-1002.

La relación clínica: desde el paternalismo al principio de autonomía

Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz*

La relación clínica se establece entre una persona que considera que su salud se encuentra amenazada y/o evita la pérdida de la salud y un profesional o conjunto de profesionales sanitarios. Es una relación de estructura compleja, tanto por las personas que la integran, como por la forma en que se articula y la amplia variabilidad de situaciones que pueden darse, en la que coexisten elementos técnicos, humanos y socio-grupales, que se entrelazan con mayor o menor intensidad.

Es tan antigua como la propia Medicina. A lo largo de la historia ha predominado el modelo hipocrático, que mantuvo su vigencia desde el siglo V a. C. hasta mediados del siglo XIX y se caracterizaba por una acción paternalista sobre el enfermo, que conducía a una relación asimétrica, consentida por el propio paciente, en la que primaba la autoridad, la posesión del conocimiento por parte del profesional en el ámbito de la decisión.

A comienzos del siglo XIX se vislumbra la entrada de la relación con el paciente en el mundo del Derecho. El punto de partida puede considerarse la publicación en el año 1803, del libro *Medical Ethics* por Thomas Percival¹ (1740-1804), cirujano inglés fundador del colegio profesional de médicos, cirujanos y farmacéuticos, a quien se atribuye el mérito de haber escrito un código de ética (1791) relativo a la conducta profesional. A mediados del siglo XX, tras las atrocidades cometidas en la Segunda Guerra Mundial, comienza a superarse el modelo pater-

* Catedrático de Medicina Legal y Forense. Universidad de Murcia, España.

1 Percival, T. *Medical Ethics: Or, a Code of Institutes and Precepts, Adapted to the Professional Conduct of Physicians and Surgeons: to which is Added an Appendix; Containing a Discourse on Hospital Duties. Also Notes and Illustrations.* S. Russell. 1803.

nalista y se reafirma la primacía de la persona humana, que en el ámbito sanitario se refleja en la consagración del principio ético de la autonomía que cristaliza en la doctrina del consentimiento informado, como ejercicio legítimo de la disposición sobre el propio cuerpo de todo individuo y que constituye el eslabón fundamental del derecho a la libertad, presente en el marco constitucional de los estados democráticos².

Así pues, la autonomía del paciente sustituye al paternalismo, lo que implica un cambio de perspectiva total. Si, durante siglos, la Deontología tradicional se apoyó en el profesional virtuoso, que busca el bien aplicando sus conocimientos y que siempre hará lo mejor para su paciente, la nueva ética se construirá sobre la idea de que los enfermos son sujetos con derechos³ y con una posición más activa. Algo parecido sucede con el médico, que deja atrás su rol privilegiado y sacerdotal y comparte con otros profesionales su función asistencial (personal de enfermería, auxiliares, farmacéuticos, trabajadores sociales, psicólogos, ...) e incluso profesionales no estrictamente asistenciales⁴.

Bajo este prisma de reconocimiento de la autonomía en el ámbito sanitario, la relación entre el profesional sanitario y el paciente abandona un esquema autoritario y vertical. Todo este cambio se vio precedido de una intensa reflexión en el ámbito de la bioética, que culminó con la consideración que el paciente se encuentra tan capacitado como el profesional para tomar una decisión. Este modelo se guía por el juicio de valores propio y específico de cada individuo en función de sus ideales, creencias y proyecto de vida, respetando el derecho del paciente a su autodeterminación⁵.

2 Osuna, E. Los derechos del enfermo en el Marco Jurídico español. *Rev. Latinoam. Der. Méd. Medic. Leg.*, 2003; 5(1): 67-71.

3 Couceiro, A. Ética profesional y cuidados paliativos: en busca de la excelencia. Couceiro, A. (ed.). *Ética*, 2004; 31-48.

4 Osuna, E. Relación Sanitaria e Información. En Salcedo, J. R. *Derecho y Salud*. Valencia: Tirant lo Blanch. 2013a; 83-105.

5 Galán Cortés, J. C. *Responsabilidad médica y consentimiento informado*. Sindicato Médico del Uruguay. Montevideo: SMU. 2001; 93-104.

Para Beauchamp y McCullough⁶, la decisión de una determinada persona es autónoma si procede de sus valores y creencias propias, se basa en una información y comprensión adecuadas y no viene impuesta por coacciones internas o externas. Desde el punto de vista del conocimiento, una acción es comprendida cuando somos capaces de entender su naturaleza y, además, prever sus consecuencias. En este sentido, el proceso comunicativo alcanza un valor primordial y se encuentra presente en todo el proceso de atención entre todos los profesionales que intervienen, el paciente y las personas vinculadas a él.

La relación clínica en la actualidad

Todos somos testigos de los extraordinarios avances que las ciencias médicas han experimentado en las últimas décadas y en muchas ocasiones se le da más importancia al uso de los medios técnicos en la asistencia que a la propia relación personal con el paciente, olvidando que la persona es el centro de la atención sanitaria.

En la actualidad, la relación sanitaria se desarrolla en un nuevo contexto, en el que los ciudadanos buscan la satisfacción de sus derechos y exigen responsabilidades en situaciones que en otro momento achacaban a la suerte y al azar. La realidad actual se refleja en la Paradoja de Barsky⁷: “a pesar de los indudables avances, técnicos (diagnósticos y terapéuticos), y de la mejoría de los indicadores objetivos de la salud, los usuarios de servicios médicos en los países desarrollados están cada vez más descontentos con la atención que reciben, al igual que los profesionales, en los que la frustración e insatisfacción por su trabajo ha llegado a adquirir caracteres epidémicos”.

Este nuevo contexto de la relación impregna el ámbito de relaciones asistenciales y se traduce en un incremento en el número de quejas y reclamaciones de los pacientes o de los usuarios de los servicios sanitarios. El aumento de demandas y denuncias que prosperan en los tribunales y su carácter indemnizatorio ha conducido a los centros sanitarios y a las compañías de seguros a establecer los denominados programas de gestión de riesgos sanitarios, con el fin de identificar,

6 Beauchamp, T. L., y McCullough, L. B. *Ética médica: las responsabilidades morales de los médicos*. Labor. 1987; 76-79.

7 Barsky, A. J. The health paradox. *N Engl J Med.*, 1988; 318: 414-418.

analizar y evaluar los riesgos que conlleva la actividad sanitaria, estableciendo mecanismos de control y de tratamiento. El análisis de las sentencias judiciales muestra con toda claridad que muchos de los hechos juzgados eran previsible, no sólo por el profesional sino también por la propia organización sanitaria, y la gran mayoría podrían haberse evitado tras la adopción de medidas adecuadas de prevención. Por tanto, “es deber de los actores del sistema sanitario garantizar la seguridad en la atención, desarrollando estrategias de gestión del riesgo mediante el análisis de la estructura, procesos y resultados de la atención”⁸. En este sentido, la seguridad de los pacientes se convirtió en un tema prioritario a partir de la publicación del informe *To Err is Human: Building a Safer Health System*⁹, que situaba los errores médicos como la séptima causa de muerte en Estados Unidos.

Un efecto inadecuado, asociado a las circunstancias comentadas, ha sido la aparición de la denominada “medicina defensiva” con el propósito explícito de evitar demandas judiciales que se traduce, por ejemplo, en la solicitud y realización excesiva de pruebas diagnósticas, el empleo sistemático de protocolos de actuación sin criterios de personalización clínica y la obtención del consentimiento escrito sujeto exclusivamente a criterios legales. Lógicamente tiene como consecuencia un gran aumento de costes para el sistema sanitario y de forma paradójica, una fuente adicional de riesgos para el paciente.

En este marco de relación, se dibuja lo que De Montalvo¹⁰ denomina como “la crisis del paradigma de la autonomía de voluntad”, derivada de la excesiva preponderancia del principio de autonomía en la resolución de los conflictos de la relación clínica, que determina un deterioro de la misma, afectando sobre todo al propio paciente. Como acertadamente señala, una relación en la que una de las partes se sitúa en una posición de vulnerabilidad y de falta de conocimiento específico en la materia, demanda una posición de privilegio para la confianza más

8 Martínez López, F. J. y Ruiz Ortega, J. M. Concepto y metodología de la gestión de riesgos sanitarios. En Martínez López, F. J. y Ruiz Ortega, J. M. (eds.). *Manual de gestión de riesgos sanitarios*. Madrid: Díaz de Santos. 2010; 53-67.

9 Kohn, L. T., Corrigan, J. M., y Donaldson, M. S. *To Err is Human: Building a Safer Health System*. National Academy of Science, Institute of Medicine. 2002; vol 6.

10 De Montalvo, F. *Muerte digna y constitución: los límites del testamento vital*. Madrid. Universidad Pontificia Comillas. 2009; 65-104.

que para la autonomía. Los pacientes buscan principalmente en los profesionales sanitarios confianza más que información, por lo que debe promoverse la restauración del principio de confianza en la relación que no puede recuperarse apelando a una sucesiva proclamación de expresiones de la autonomía de voluntad del paciente¹¹. El deterioro de la confianza no se resuelve incrementando el listado de derechos o el conocimiento de la satisfacción del usuario o instando al paciente a presentar reclamaciones.

Como conclusión a lo comentado, nos encontramos ante un contexto de relación con matices de “crisis”, que, en muchas ocasiones son consecuencia de la inexistencia de una adecuada comunicación entre los profesionales sanitarios, los pacientes y sus familiares.

¿La revolución de las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) nos conduce a un nuevo modelo de relación?

En la actualidad el desarrollo de las tecnologías de la información y de la comunicación es extraordinario. El uso del ordenador, de la telefonía móvil, la expansión de Internet y de la *World Wide Web* se ha traducido en importantes cambios y constituye una auténtica revolución en la búsqueda y el acceso a la información, en general, y a la sanitaria, en particular. A su vez, las redes sociales proporcionan espacios virtuales (foros de comunicación, blogs) en los que los individuos se relacionan, intercambian ideas, acceden a la información y buscan asesoramiento. Se estima que más de un tercio de la población mundial tiene acceso a Internet, una cifra que aumenta notablemente al circunscribirnos únicamente a los países desarrollados (en Estados Unidos el 60% de la población entre 18-64 años ha utilizado Internet en alguna ocasión para obtener información médica)¹².

11 Stirrat, G. M. y Gill, R. Autonomy in medical ethics after O'Neill. *Journal of Medical Ethics*, 2005; 31(3): 127-130.

12 Thackeray, R., Crookston, B., y West, J. Correlates of health-related social media use among adults. *Journal of Medical Internet Research*. 2013; 15(1): 89-102. Vázquez Fernández, M. E., Morell Bernabé, J. J., Cuervo Valdés, J. J. *et al.* La web Familia y Salud como fuente de promoción de la salud de niños, familias y adolescentes. *Revista Pediatría de Atención Primaria*, 2015; 17(66): 6.

Internet y el uso del correo electrónico, como medios de comunicación, están cambiando la forma en que las personas se relacionan y comparten información. En este contexto, los ciudadanos, y también los profesionales sanitarios, utilizan Internet como una fuente valiosa para obtener datos o resolver sus dudas. Nadie duda sobre las magníficas posibilidades de acceso a la información que ofrece, pero tampoco se duda sobre los peligros que entraña. La falta de control y la revisión por parte de expertos y las dudosas condiciones mínimas de validez de la información que contiene son las más destacadas.

Pero, ¿esta auténtica revolución en las tecnologías de la información y de la comunicación nos conduce a un nuevo marco de relación clínica? Sin duda, nos encontramos ante un novedoso escenario, pero las nuevas tecnologías nunca van a sustituir la atención personalizada que caracteriza la relación. Sí pueden entenderse como complemento y para facilitar la labor asistencial mediante la adquisición de información, siempre lo suficientemente contrastada y convenientemente utilizada; es decir, Internet no reemplaza al profesional sanitario, sino que, por sus especiales características (accesibilidad, rapidez, etc.), ofrece un importante valor añadido con respecto a las fórmulas tradicionales.

Uno de los recursos tecnológicos que posibilita la optimización de los servicios de atención en salud y el acceso a distancia es la “telemedicina”. La Organización Mundial de la Salud (OMS), considera la Telemedicina como “el suministro de servicios de atención sanitaria, en los que la distancia constituye un factor crítico, por profesionales que apelan a las tecnologías de la información y de la comunicación con objeto de intercambiar datos para hacer diagnósticos, preconizar tratamientos y prevenir enfermedades, así como para la formación permanente de los profesionales de atención a la salud”.

El concepto de telemedicina no es nuevo. En el pasado siglo XX y más allá del uso del teléfono, hubo numerosos intentos infructuosos de desarrollar programas de telemedicina en la década de los 70, basados, la mayoría, en la televisión interactiva. Con unas pocas notables excepciones, como la telemetría de datos médicos en el programa espacial, hubo un escaso avance de la telemedicina en las décadas de los 60 y 80. El interés emergió de forma importante en la década de los 90 con el desarrollo de dispositivos médicos adecuados para la captura de imágenes, recogida y almacenamiento de datos digitales, así como la implantación de sistemas de telecomunicaciones de banda ancha en todo el mundo.

La historia clínica informatizada es actualmente, un elemento esencial para la calidad de la atención sanitaria. También es un elemento imprescindible para la desburocratización de las consultas. Como afirman Wojtuszek, y col.¹³, este tipo de prácticas se nos presenta como un reto de futuro e implica que los profesionales sanitarios debamos tomar conciencia de la necesidad de conocerla, y eso sólo será posible si los profesionales y las organizaciones colegiales toman el protagonismo en la revolución de la salud electrónica. Por tanto, es necesario sentar las bases de esta nueva relación entre el profesional sanitario y el paciente, tanto en la creación de Web sanitarias como en la consulta virtual a través del correo electrónico.

El uso del correo electrónico, es una herramienta comunicativa entre el profesional y el paciente, cada vez más extendida, como forma de comunicación habitual, erigiéndose como la segunda herramienta más utilizada de Internet. Por ello, se hace necesaria una valoración adecuada de su uso (ventajas y limitaciones) así como de las consideraciones éticas y legales que emanan del mismo¹⁴. Tal y como se especifica en las Directrices del Comité Permanente de Médicos Europeos (CPME), el correo electrónico es una forma de telemedicina y, por ello, se destaca la importancia de establecer un marco regulador en el ejercicio de lo que podemos considerar una actividad asistencial.

De igual forma, al dar un consejo médico a través del correo electrónico, se deben de tener en cuenta diversos aspectos que difieren ampliamente en los pacientes (aspectos socioeconómicos, culturales y de sistemas sanitarios). Es importante ponerse de acuerdo con el paciente en cuanto a su uso y de la mejor forma y condiciones de realizarlo¹⁵. Por tanto, el correo electrónico se debe considerar como una herramienta más en la relación sanitaria y como tal, debe estar sujeto a las consideraciones éticas, legales y profesionales de cualquier actividad sanitaria¹⁶.

13 Wojtuszek, M., Kachnic, J., Krysta, K. *et al.* Telepsychiatry in Polish patients' and doctors' opinion. *Psychiatria Danubina*, 2015; 27: 379-382.

14 Weiner, J. Doctor-patient communication in the e-health era. *Isr J Health Policy Res*, 2012; 1(1): 33.

15 Jenssen, B., Mitra, N., Shah, A. *et al.* Using Digital Technology to Engage and Communicate with Patients: A Survey of Patient Attitudes. *Journal of General Internal Medicine*, 2015; 1-8.

16 Miranda, M., Jadresic, E., Chomali, M. *et al.* El uso del correo electrónico en la comunicación médico-paciente. *Revista Médica de Chile*, 2013; 141(6): 21.

Los beneficios que aporta el correo electrónico son múltiples. Es un medio rápido y barato y la información transmitida es amplia (texto, fotos, enlaces, sonido...). Facilita la conducta activa del paciente en su salud y además disminuye el sentimiento de alienación que a veces sufre el paciente. Con él, la relación clínica adquiere un matiz superlativo, puesto que introduce la posibilidad de transmisión de información sanitaria que redunde en beneficio del paciente; diversos estudios indican que, gracias a estos medios los pacientes han mejorado su conocimiento acerca de determinados temas de salud¹⁷. El correo electrónico también permite un mayor tiempo de reflexión tanto por el paciente como por el profesional sanitario para la elaboración de la demanda o la respuesta en el proceso. Además, protege jurídicamente a ambas partes en el caso que sea necesario su uso como documento¹⁸. Nos encontramos pues, ante una nueva generación de pacientes, los “e-pacientes”, con una cultura propia, que reconocen el valor de cuidar su salud, ayudan a la mejora de la calidad de los servicios de salud y colaboran conjuntamente con sus profesionales sanitarios¹⁹.

Por otra parte, también se dan situaciones de riesgo con el correo electrónico, sobre todo por problemas técnicos o jurídicos: interrupciones del correo electrónico, falta de integridad en la información enviada o recibida, pérdida de los datos como consecuencia de fallo informático o infección por un virus, amenazas a la confidencialidad, identificación insuficiente de los interlocutores, posible cobertura insuficiente del seguro de responsabilidad civil de los profesionales, problemas relacionados con el ejercicio transfronterizo de la medicina (especialmente en temas de jurisdicción, de colegiación y de indemnizaciones) y uso inadecuado de la información contenida en el mensaje. Por tanto, debemos sugerir una serie de recomendaciones prácticas generales para su utilización en la relación clínica. Quizá una de las más importantes es que el profesional debe adaptar su actividad a la legislación del país donde la realiza. Entre las recomendaciones también hemos de

17 Baker, L., Wagner, T., Singer, S. *et al.* Use of the Internet and e-mail for health care information: results from a national survey. *JAMA*, 2003; 289(18): 2400-2406.

18 De Ortuzar, M., Busdygan, D., Márquez, Y. *et al.* Una revisión crítica del consentimiento informado, en “Telesalud”. Informes Científicos-Técnicos UNPA, 2014; 2(1): 1-38.

19 Herrera, A. Telemedicina: Una herramienta poco explotada. *Rev. Obstetricia y Ginecología*, 2006; 1(3): 233-236.

destacar que se debe confirmar la recepción y apertura del mensaje, los programas de correo electrónico deben actualizarse periódicamente (importante disponer de un programa de antivirus actualizado) y recomendar a los pacientes que utilicen la herramienta de confirmación de lectura para el envío de estos mensajes²⁰.

Entre los posibles usos del correo electrónico entre el profesional y los pacientes, pueden incluirse:

- Comunicaciones sobre resultados de laboratorio y otras mediciones objetivas.
- Seguimiento de una enfermedad crónica y su tratamiento cuando no es necesaria una visita presencial.
- Asesoramiento en estados no agudos.
- Promoción y educación de la salud.
- Aspectos administrativos como, por ejemplo, una petición de cita o consulta presencial.

No es recomendable su utilización en situaciones de urgencia. Sería importante y conveniente ofrecer a los pacientes información y consejos sobre el uso adecuado y convenir con ellos las circunstancias en las que debe utilizarse, los temas para los que se ha acordado aplicarlo, los tiempos de espera en la respuesta o el coste de éstos, si es el caso.

A modo de conclusión en este apartado, podemos afirmar, que el correo electrónico es una herramienta de gran utilidad para comunicarse con nuestros pacientes y usuarios de salud, y no hay duda de que es una manera de transformar la relación clínica como la entendemos actualmente y que, si se realiza de una forma adecuada, debe constituirse como una incorporación muy positiva en la atención sanitaria²¹.

Como anteriormente comentaba y siendo preciso insistir, las nuevas tecnologías de la información y de la comunicación no van a reemplazar la atención médica personalizada que caracteriza la relación clínica. Disponemos en la actualidad de medios de comunicación que complementan de forma inestimable

20 Mirsky, J., Tieu, L., Lyles, C. *et al.* A Mixed-Methods Study of Patient-Provider E-mail Content in a Safety-Net Setting. *Journal of Health Communication*, 2015; 21(1): 85-91.

21 Pujadas, M. A., y Machín, A. El correo electrónico en la relación médico-paciente: uso y recomendaciones generales. *Atención Primaria*, 2006; 37(7): 413-417.

la relación y que pueden mejorar la atención y el seguimiento de muchos pacientes, sobre todo de los que presentan enfermedades crónicas, al compartir el seguimiento y participar más activamente en el control de su propia enfermedad, además de favorecer un medio ideal para la educación sanitaria.

En lo que se refiere a la solicitud de información por parte de personas o enfermos desconocidos, parece recomendable tomar precauciones a la hora de utilizar el correo electrónico y evitar, de forma general, realizar diagnósticos o recomendar tratamientos concretos que serán inciertos y peligrosos para ambos. En este caso, debemos considerar que se trata de consejos generales y no personificados.

En un futuro próximo asistiremos a cambios tecnológicos que seguirán incorporando utilidades y seguridad a estas herramientas, y deberemos replantearnos nuevamente los límites cada vez más amplios de la forma en la que se desarrolla el marco de la atención sanitaria, definiendo mejor el escenario en el que deben aplicarse. Debemos también ser conscientes de las necesidades de los usuarios de salud y los pacientes en general y adecuar de una forma eficiente los recursos de los que disponemos para mejorar la atención sanitaria, ello exige también insistir en la necesidad de estudiar e investigar cómo se están produciendo todos estos cambios y la forma de incorporarlos al día a día en las consultas²².

Modelos éticos de relación clínica

En sus investigaciones, Ezequiel, J. Emanuel y Linda, L. Emanuel²³ analizan el enfoque con el que a lo largo de la historia se ha considerado la información, la participación y el proceso de toma de decisiones por parte de los pacientes. Distinguen cuatro modelos posibles de interacción entre los profesionales sanitarios y los pacientes. Al ya comentado modelo paternalista, añaden tres más: informativo, interpretativo y deliberativo, con base en diferentes concepciones de los

22 Moorhead, S., Hazlett, D., Harrison, L. *et al.* A new dimension of health care: systematic review of the uses, benefits, and limitations of social media for health communication. *Journal of Medical Internet Research*, 2013; 15(4): 25.

23 Emanuel, E. J., y Emanuel, L. L. Four models of the physician-patient relationship. *JAMA*, 1992; 267(16): 2221-2226.

objetivos de la relación, las obligaciones del profesional, el papel que desempeñan los valores del paciente y la manera de concebir su autonomía.

En el modelo paternalista el profesional utiliza sus conocimientos para determinar la situación clínica y para elegir qué pruebas diagnósticas y tratamientos son los más adecuados al objeto de restaurar la salud del paciente. En lo que respecta a la información que se proporciona, sólo es importante en la medida que asegura una mayor colaboración con el profesional, pero la participación en la toma de decisiones es irrelevante, porque se presupone que el paciente no se encuentra capacitado para discernir qué es lo mejor, por lo que la prestación del consentimiento, como proceso de toma de decisiones es innecesario. Por tanto, se concibe la autonomía del paciente como un asentimiento del mismo al planteamiento propuesto por el profesional sanitario.

Frente al modelo paternalista, se sitúa el modelo informativo, en el que el protagonismo de la relación se desplaza totalmente hacia el paciente, al que se considera como un sujeto capaz de tomar todas las decisiones por sí mismo y recibe del profesional toda la información que precisa para tomar una decisión en función de su propia escala de valores y que sólo él conoce. Se trata de un modelo técnico en el que el profesional sanitario cumple con unas obligaciones y la firma del consentimiento informado se convierte en el objetivo a cumplir²⁴. El profesional se reduce a la condición de mero informador y ejecutor de las decisiones del paciente. Éste puede llegar a tomar decisiones, pero permanece en un extremo de la relación sin una integración en el proceso de toma de decisiones. Se concibe la autonomía del paciente como el control del mismo sobre la toma de decisiones clínicas. Se trata de un modelo que vacía de contenido la relación clínica, en el que el profesional queda reducido a un “experto” y el paciente se limita a recibir una información, en la que no se incluyen aspectos imprescindibles relacionados con los valores y que deben estar presentes en la comunicación sanitaria.

Este modelo, como el paternalista es inadecuado en el contexto actual, tanto por sus características como por su aplicabilidad.

En el modelo interpretativo, el profesional ayuda al paciente a clarificar sus valores y decisiones. El profesional va más allá de proporcionar una información

24 Galán Cortés, J. C. *Responsabilidad médica y consentimiento informado*. Sindicato Médico del Uruguay. Montevideo: SMU, 2001; 93-104.

detallada, y analiza la situación junto al paciente, en un proceso de clarificación de valores, prioridades, expectativas y deseos. Se limita a su aclaración, sin juzgar la coherencia o idoneidad de los valores. El profesional sanitario actúa como consultor o consejero, informando al paciente, igual que en el modelo informativo, pero ayudándole a articular sus valores, sin juzgarlos. El modelo interpretativo rectifica las deficiencias del modelo informativo, al reconocer que los pacientes tienen deseos de segundo orden y estructuras de valores dinámicas. Sin embargo, al evitar juicios de valor por parte del profesional sanitario, caracteriza de forma incompleta la ideal relación clínica.

Si el profesional, una vez conocidos los valores del enfermo, inicia con él una deliberación conjunta, nos situamos ante un modelo deliberativo. Por medio de un proceso de ponderación de los diversos factores que intervienen se busca la solución óptima o la menos lesiva²⁵.

Constituye un paso más que el interpretativo al considerar que el papel del profesional no consiste sólo en informar, sino también en clarificar valores y aconsejar. El profesional debe señalar al paciente los valores que, desde su óptica, tienen prioridad en el contexto sanitario, sin la imposición de su punto de vista, ni enjuiciándolos. Acompaña al paciente mediante la deliberación acerca de los valores relacionados con la salud que deben anteponerse a la hora de tomar decisiones. Señala no sólo qué es lo que el paciente podría hacer, sino también, conociéndolo y deseando lo mejor para él, qué debería hacer, si bien, en última instancia, será este quien defina y seleccione el orden de valores que va a asumir²⁶. Se concibe la autonomía como un autodesarrollo moral.

En este modelo el profesional actúa como maestro y también como amigo, comprometiéndose con el paciente en un diálogo sobre qué tipo de actuación sería la mejor. El paciente está capacitado, no solamente para seguir unas preferencias irreflexivas o valores predeterminados, sino también para analizar, a través del diálogo, los distintos valores relacionados con su salud, su importancia, y sus implicaciones en el tratamiento.

25 Gracia, D. Democracia y bioética. *Acta Bioethica*, 2001; 7(2): 343-354.

26 Galán Cortés, J. C. *Responsabilidad médica y consentimiento informado*. Sindicato Médico del Uruguay. Montevideo: SMU, 2001; 93-104.

Este modelo, evitando actitudes paternalistas, permite la máxima integración posible del proceso de enfermedad, y en los casos límite, ante una enfermedad terminal, del proceso de muerte. La relación con el enfermo sólo puede basarse en una relación de confianza y el proceso comunicativo permite alcanzar el mejor marco posible para su consecución.

Es cierto, que puede darse un conflicto entre los valores presentes en los protagonistas de la relación clínica (médico, paciente, otros profesionales...). Otra objeción puede ser, si es propio de los profesionales sanitarios convertirse en jueces de los valores de los pacientes y de promover aquellos relacionados con su salud, a lo que se añade otra dificultad, la pluralidad en los valores personales que hay en la sociedad actual.

Una crítica factible es que, al igual que en el modelo interpretativo, el modelo deliberativo puede adquirir, de forma involuntaria, tintes paternalistas²⁷. En mi opinión, el modelo deliberativo no es un paternalismo encubierto. La diferencia fundamental estriba en que el profesional debe ser persuasivo y no impositivo. No olvidemos que el uso de la persuasión depende del contexto y de la situación concreta y constituye una herramienta de gran utilidad en ciertos momentos²⁸. En este sentido, Shaw y Elger²⁹ defienden el uso de la persuasión, que no debe necesariamente entenderse como una práctica paternalista, sino como un componente esencial de la práctica sanitaria moderna. Para estos autores, hay al menos tres tipos diferentes de persuasión. La primera es la eliminación de los sesgos, algo que es obligatorio. La segunda, se recomienda en aquellas situaciones en las que las pruebas demuestran una conducta claramente inadecuada y hay razones más que objetivas para que el sujeto deba ser persuadido. La tercera es ante la creación potencial de nuevos sesgos; en estas ocasiones la persuasión podría cruzar la

27 Djulbegovic, B., Ende, J., Hamm, R. M. *et al.* When is rational to order a diagnostic test, or prescribe treatment: the threshold model as an explanation of practice variation. *European Journal of Clinical Investigation*, 2015; 45(5): 485-493.

28 Osuna, E., Pérez Cárceles, M. D., Ferrer, M. L., y Machado, F. Caesarean delivery: conflicting interests. *Reproductive Biomedicine online*, 2015; 31(6), 815-818.

29 Shaw, D., y Elger, B. Evidence-based persuasion: an ethical imperative. *JAMA*, 2013; 309(16): 1689-1690.

frontera de la manipulación, que normalmente es inadmisibles, pero en contadas ocasiones aceptable.

Así pues, en muchos casos, en el proceso de información a los pacientes, la persuasión juega un papel decisivo y puede ser compatible con todos los principales tipos de modelos de toma de decisiones clínicas³⁰. Sin embargo, todavía hay opiniones en contra de su uso, muchas veces, porque de una forma errónea tiende a equipararse con la coacción o manipulación y esta errónea interpretación conduce a una consideración negativa³¹. Sin embargo, la persuasión puede ser constructiva cuando se presenta en forma de persuasión racional y no es coercitiva. El profesional sanitario deliberativo debe de tratar persuadir al paciente sobre la importancia de ciertos valores, no de imponer dichos valores; no debe existir sometimiento del paciente sino convencimiento de que el curso de una acción es más deseable para sus intereses globales³².

Actualmente, el modelo comúnmente más aceptado en nuestra sociedad, es el deliberativo. El ideal de autonomía del paciente requiere que los individuos puedan formarse una actitud crítica sobre sus propios valores y preferencias, determinando tras autorreflexión, si son aceptables y, además, los más adecuados para justificar sus acciones; posteriormente ser libres para decidir sobre ellos y elegir de las opciones planteadas la más adecuada. Esta reflexión integral, propuesta por el modelo deliberativo, es esencial para el desarrollo de la autonomía del paciente.

El modelo deliberativo promueve cambios en la asistencia y educación médica tendentes a una relación clínica más humana³³. La carencia de algunos profesionales para articular los valores subyacentes en sus recomendaciones y para convencer a los pacientes de que estos valores son los más adecuados es, en parte,

- 30 Wirtz, V., Cribb, A., y Barber, N. Patient-doctor decision-making about treatment within the consultation. A critical analysis of models. *Social Science & Medicine*, 2006; 62(1): 116-124.
- 31 Dubord, G. Part 10. Persuasion. *Canadian Family Physician*, 2011; 57(9): 1027-1029. Spahn, A. And lead us (not) into persuasion...? Persuasive technology and the ethics of communication. *Science and Engineering Ethics*, 2012; 18(4): 633-650.
- 32 Teutsch, C. Patient-doctor communication. *Medical Clinics of North America*. 2003; 87(5): 1115-1145.
- 33 Sternlieb, J. L. Teaching the value of continuity of care: A case conference on long-term healing relationships. *Families, Systems, & Health*, 2012; 30(4): 302.

consecuencia de la especialización técnica y de la tendencia a evitar debates con el paciente, tendencia perpetuada y justificada en el modelo informativo, resultante de una práctica defensiva. Por tanto, se debe educar al profesional sanitario en la comprensión, más que en la mera transmisión³⁴.

En efecto, la consideración de persona le otorga al enfermo el derecho a disponer libremente de sí mismo y actuar conforme a los principios y valores que han regido su vida. Sin embargo, son numerosas las situaciones en las que se genera un abismo entre el profesional sanitario y el paciente. Por ello, en ausencia de un verdadero proceso de comunicación resulta imposible que una persona pueda decidir de manera libre y responsable. En ocasiones, con el despliegue de las tecnologías de la información y de la comunicación en la atención sanitaria hemos olvidado aspectos tan esenciales, tan íntimos, tan consustanciales al ser humano como es la comunicación entre dos personas. Hemos olvidado la escucha, la sensación de cercanía, en suma, de confianza, que ejerce una eficacia terapéutica de tanta envergadura como un tratamiento de la mayor complejidad³⁵.

Según señala De Montalvo³⁶, tal y como anteriormente comentábamos, en la actualidad nos situamos ante “la crisis del paradigma de la autonomía del paciente”, ya que con su absolutización ha perdido su sentido y su indiscutible valor, abocándonos a una ética de carácter formal o procedimental. Por ello, requiere de una reubicación, para evitar un uso inadecuado que atente contra sí mismo. Quizás, la solución estribe en lo que para algunos autores se considera como la búsqueda de una “beneficencia no paternalista” que pueda sostener una relación más humanizada y una actividad sanitaria que no esté simplemente a la defensiva ante los derechos cada vez más exigentes de los pacientes³⁷. No se trata de decidir por el paciente desde la superioridad del profesional, sino decidir con el paciente,

34 Pichlhöfer, O., Tönies, H., y Spiegel, W. *et al.* Patient and preceptor attitudes towards teaching medical students in General Practice. *BMC Medical Education*, 2013; 13(1): 83.

35 Osuna, E. Aspectos médico-legales de la información asistencial en el ámbito farmacéutico. *Revista de Direito Médico e da Saúde*, 2008; 13: 69-82.

36 De Montalvo, F. *Muerte digna y constitución: los límites del testamento vital*. Madrid. Universidad Pontificia Comillas, 2009; 65-104.

37 Pellegrino, E. D., y Thomasma, D. The Christian virtues in medical practice. *JAMA*, 1996; 276(19): 1604-1605.

conociendo sus valores y permitiéndole al profesional una cierta gestión sobre ellos, confluyendo todo ello en la toma conjunta de decisiones.

El proceso de comunicación sanitaria requiere de una deliberación conjunta en la que, aparte de la información sobre aspectos de la asistencia, deben incluirse también los relativos a los valores del enfermo que exigen de una deliberación conjunta entre el profesional y el paciente. En la relación clínica debe primar un reconocimiento recíproco de los protagonistas de la relación, en el que cada uno aporta elementos imprescindibles. Uno, los conocimientos científicos y la experiencia profesional, el otro, la vivencia del enfermar y los valores que están presentes en su proyecto de vida. Es una relación basada en el reconocimiento de la igualdad básica inherente a la condición de la persona, y de la diferencia derivada de las diferentes perspectivas de valor y de rol. Sólo si profesional y paciente aceptan este modelo será posible el reconocimiento recíproco que posibilita la consolidación de la relación clínica.

Para Gracia³⁸ hay deliberación clínica —aquella que el profesional sanitario realiza siempre que se encuentra ante un paciente concreto— y hay deliberación ética, siendo esta una tarea difícil. Este autor considera que muchos profesionales no saben deliberar y otros no lo consideran necesario. Hay quienes tienen inseguridad y miedo ante el proceso de deliberación. La deliberación busca analizar los problemas en toda su complejidad, lo que supone ponderar, tanto los principios y valores implicados como las circunstancias y consecuencias del caso. Esto permitirá identificar todos o, al menos, la mayoría de los cursos de acción posibles, situándose el curso óptimo de acción, no generalmente en los extremos, sino en el punto medio o cercano a él. El proceso de deliberación exige la escucha atenta, comprender la situación objeto de estudio, el análisis de los valores implicados, la argumentación racional sobre los cursos de acción posibles y los cursos óptimos, la aclaración del marco legal, el consejo no directivo y la ayuda aun en el caso de que la opción elegida por quien tiene el derecho y el deber de tomarla, no coincida con la que el profesional considera correcta, o la derivación a otro profesional en caso contrario.

38 Gracia, D. La deliberación moral: el método de la ética clínica. *Medicina Clínica*, 2001; 117(1): 18-23.

Es más que evidente, que la comunicación desempeña un papel clave en el modelo deliberativo de relación y en el proceso de obtención del consentimiento informado. Para desarrollarlo correctamente, el profesional sanitario debe de poseer una elevada competencia científico-técnica y relacional-comunicativa, capaz de acompañar a los pacientes en la vivencia de enfermedad y de compartir con ellos el proceso de toma de decisiones. El consentimiento informado se sustenta en el reconocimiento mutuo y en el encuentro en la igualdad personal, desde la diferencia del rol que juegan el profesional y el paciente. Bajo esta perspectiva, el consentimiento informado constituye un proceso continuo, comunicativo y deliberativo, que en ocasiones requiere un apoyo escrito. Sin embargo, en ocasiones este cambio no ha sido bien entendido por los profesionales sanitarios quienes, desde posiciones defensivas, tal y como anteriormente hemos comentado, convierten la firma del consentimiento informado en una obligación legal y el centro de la relación, olvidando su trasfondo ético y que la atención al enfermo debe basarse en una relación de confianza, en la que la comunicación debe estar continuamente presente.

Responsabilidad penal del personal de farmacia en el ámbito hospitalario

Teresa García Calvo*

Introducción

Son muchos los tratados que abordan la responsabilidad sanitaria del profesional médico, sin embargo, no tratan con detenimiento la responsabilidad del personal de los servicios de farmacia hospitalaria, en los que se integran profesionales con titulaciones comunes al conjunto hospitalario, como enfermería, auxiliares de clínica y celadores, pero también otros profesionales, como son los especialistas en farmacia hospitalaria.

De ahí, que al tratar de prestaciones asistenciales realizadas por sanitarios propiamente dichos, y otros que no lo son, con un régimen de funcionamiento también relativamente diferente, existan aspectos comunes y otros peculiares al tratar de su responsabilidad penal.

Aspectos comunes

La salud, la integridad física-psíquica, la vida, los bienes más preciados del ser humano quedan en ciertas ocasiones en manos de los profesionales sanitarios. Para el paciente, además de su previo proceso patológico y su evolución, la actividad sanitaria entraña un riesgo, de error en el diagnóstico, o de tratamiento, de falta de pericia o debida atención o cuidado exigible por parte de los profesionales sanitarios, o por la falta de coordinación de una estructura sanitaria cuyo engranaje

* Abogada. Miembro del CEBES.

no opera con armonía. Y en ese contexto, por acción u omisión, por un normal o anormal funcionamiento de la “maquinaria sanitaria”, por el descuido o el error, el paciente puede sufrir daños, en el contexto, en numerosas ocasiones, de un previo proceso patológico que dificulta el hallazgo de su causa.

Por otra parte, también los profesionales sanitarios, simplemente por el ejercicio de su trabajo asumen riesgos como lo que se conoce como “la pena de banquillo” o el riesgo para su patrimonio, con querellas o dedemandas unas veces justificadas y otras veces movidas por fines espurios que escapan de la búsqueda real de la justicia.

Somos testigos del incremento de las denuncias penales contra los profesionales sanitarios, aun cuando existan otras jurisdicciones como la Contenciosa Administrativa o la Civil, para obtener un resarcimiento económico por un acto médico. Los motivos variados. Si un proceso laboral puede durar un año, el proceso civil o el contencioso pueden tardar varios, de forma que una persona que sufre unos daños que generen una necesidad económica o la aparejada ansiedad, puede tener que llegar a esperar entre seis y diez años para conseguir una sentencia.

Desde un punto de vista práctico casi nadie quiere ir contra el sanitario por la vía penal, a menos que haya recibido un trato un tanto degradante, pero, entre los parámetros de rapidez o dilación elegirá la vía penal. Sin embargo, la jurisdicción penal resulta más económica, y permite obtener un informe técnico pericial, a través del médico forense, al que no hay acceso en la contencioso administrativa, que también es más completa y exige un nivel jurídico más alto, por lo que disuade a muchos abogados. Además, la vía penal es considerada como más cómoda y “más sencilla” desde un punto de vista técnico, en su procedimiento, pues es impulsada por el Ministerio Fiscal y normalmente no conlleva la imposición del pago de costas.

Este contexto no implica, necesariamente un incremento de las condenas penales, ya que la tendencia de los tribunales en materia de responsabilidad sanitaria es restrictiva. Sin embargo, el proceso penal conlleva un coste personal importantísimo para los profesionales que son imputados, pues aun cuando resultaren absueltos, han quedado sometidos a lo que anteriormente hemos denominado como “pena de banquillo”. Es más, aun cuando resultare el procedimiento archivado, la propia dinámica de los recursos judiciales, que hace que la resolución judicial no sea firme, mantendrá al sanitario en una situación de inseguridad

e inquietud profesional y personal. En este sentido, los motivos de la interposición de las denuncias son varios y procedo a describir.

Por una parte, los propios del contexto sanitario actual, relacionados con el proceso patológico en sí, su desarrollo y evolución, con efectos a veces irreversibles en los períodos de tiempo en que los pacientes permanecen en las “listas de espera” hasta recibir tratamiento médico o quirúrgico.

Los errores médicos, sobre todo cometidos en los servicios de urgencias o en las atenciones domiciliarias de urgencias por una historia clínica previa que no se conoce, la falta de personal con el consiguiente colapso en su funcionamiento.

Los resultados no satisfactorios de las intervenciones o tratamientos médicos.

El alto nivel de exigencia de los pacientes, cada vez más reivindicativos en una cultura de derechos, en la que a veces se sienten titulares de derechos inexistentes como “el resultado exitoso”, mucho más cuando se trata de una ciencia como la medicina, muchas veces variable en su resultado, y donde la muerte y la enfermedad se consideran como “un fracaso de la medicina”.

Los comentarios poco afortunados de otros profesionales sanitarios a los que se consulta una segunda opinión, o que atienden a un paciente con una dolencia agravada, imputando con facilidad al primer interviniente una deficiente atención, o la práctica de una técnica incorrecta, o una negligencia, etc., de forma que ya cuenta el paciente con la primera opinión científica para denunciar.

El resarcimiento económico o, en muchos casos, una finalidad meramente crematística.

Sin embargo, y en lo que se refiere a los profesionales de los servicios de farmacia hospitalaria, la denuncia es infrecuente. Pero, cuando se producen su principal motivo son los efectos dañosos que sufren los pacientes como consecuencia de un error, unas veces individual, y otros en cadena en la elaboración de los fármacos que se preparan.

La imprudencia punible respecto a profesionales de farmacia

Las actividades que realiza el hombre se encuentra en gran medida reguladas por “Reglas de cuidado”. Un ejemplo cotidiano es el tráfico rodado que se rige por ellas.

Existen una serie de actividades profesionales que entrañan riesgos para la salud e integridad física, y que se encuentran regulados por normas de cuidado,

extrapenales. Con dichas normas se trata de minimizar riesgos, asegurando el normal desenvolvimiento de los mismos dentro de los límites de lo permitido.

El ejercicio de una actividad sanitaria presenta unas características que son ajenas a otras actividades sociales, pues la actuación en su conjunto incide directamente en la vida y en la salud e integridad corporal y psíquica de las personas, utilizando en ocasiones medios agresivos para las mismas, para conservar la vida o restaurar la salud de sus pacientes.

Estos bienes tan especiales, vida y salud física, están especialmente tutelados por la Constitución y las leyes, y más específicamente por el Derecho Penal. Por ello, los profesionales que se ocupan de tan apreciados bienes preciosos gozan de un reconocimiento especial, pero también le son exigidos especiales conocimientos y habilidades para ocuparse de ellos.

La actuación en el ámbito sanitario de nuestros días no es individualizada, sino integrada en un engranaje capaz de valorar una serie de datos complejos sobre el paciente. Requiere material e instrumentos más sofisticados que hacen uso de aportaciones desde muy diversos ámbitos del conocimiento. En este sentido, el tratamiento de los pacientes y las pruebas que se les realizan requieren de la intervención de una pluralidad de profesionales especializados, de forma interdisciplinaria, que desarrollan su labor en equipo y de forma integrada, con distribución de funciones.

Este pequeño bosquejo realizado, nos permite comprender el ámbito sanitario en que se desarrolla la actividad profesional y situar el marco en el que suele presentarse la responsabilidad penal del profesional sanitario por mala praxis. Si de tal actividad se deriva una lesión o la muerte del sujeto, podrá dar lugar a la imputación de un delito imprudente. Y para ello es necesario examinar si se han cumplido las reglas materiales que rigen de forma específica dichas actividades.

En estos casos, no importa lo valioso que sea socialmente el profesional, o el buen fin que tuviera al actuar, lo que importa desde el punto de vista penal, es que el autor ha infringido en su actuación esas normas de cuidado o diligencia y que ello ha conducido a la lesión del bien jurídico, que es la integridad física, psíquica o la vida del paciente.

En España, según el Código Penal de 2015, los tipos delictivos son:

- El homicidio por imprudencia grave o leve
- Las lesiones por imprudencia grave o leve

- El aborto por imprudencia grave
- Las lesiones al feto por imprudencia grave
- Las manipulaciones genéticas por imprudencia grave

Una cuestión a tener en cuenta, es la relativa a la imprudencia profesional que es más grave que la imprudencia común del profesional y que supone una ignorancia suma de las reglas fundamentales de la profesión, con singular abandono, descuido y ligereza, por lo que se pena de forma más grave.

La Sentencia 811/1999, de 25 de mayo, señala que la “imprudencia profesional supone un plus de antijuricidad pues la infracción grave de la norma objetiva de cuidado resulta más antijurídica si esa imprudencia grave es realizada por quien posee unos conocimientos específicos propios de una actividad profesional”. No podemos olvidar que la obligación del personal sanitario no es una obligación de resultados, sino de medios, y consiste solamente en proporcionar al enfermo todos los cuidados que éste requiera, según el estado de la ciencia y de la denominada *lex artis ad hoc*.

Para determinar si la conducta de los imputados es o no penalmente relevante es conveniente examinar cómo el Tribunal Supremo español ha venido entendiendo los presupuestos de la imprudencia penal en el ámbito de la ciencia médica, con respecto a los cuales ha establecido (*vid. p. ej. SSTS 16/4/1979, 4/2/1996; 4/7/2003 etc.*). En tal sentido, ha señalado que la imprudencia profesional en el ámbito sanitario viene caracterizada por las siguientes circunstancias:

1. Conducta que suponga inobservancia del deber de cuidado del profesional.
2. Un resultado de lesión del bien jurídico que se trate de proteger y, en concreto, la salud de una persona.
3. Una relación de causalidad entre la conducta llevada a cabo por el profesional y el resultado.
4. Que el resultado se haya producido como consecuencia de la inobservancia del cuidado.

Quedan extramuros de la responsabilidad penal, cuantas conductas de los profesionales que se desarrollen dentro de la *lex artis*, o en aquellos principios esenciales que tienda a su normal desenvolvimiento, llegándose incluso a estimar que las mismas actuaciones son, por lo general, atípicas cuando obedezcan a un error

de diagnóstico que resulte dañoso, salvo que por su misma dimensión, cualitativa y cuantitativa la equivocación sea inexcusable, debiendo ponderarse con criterio axiológico relativo y de caso concreto su causa y la medida de su culpa.

Pensemos, por ejemplo, en una actuación profesional descuidada, pero que no genera daño, como por ejemplo, la intervención de una pierna en lugar de otra, pero que también estaba aquejada de una dolencia que se resuelve. O, por ejemplo, situaciones en las que tras la actuación se genera un efecto dañoso para resolver un proceso; piénsese, que tras la realización de una cesárea se produce un sangrado postquirúrgico que no cesa, y que obliga a extirpar el útero para poner fin a la hemorragia. No nace la responsabilidad penal si la actuación del ginecólogo ha sido correcta y es un riesgo inherente a la práctica quirúrgica, aunque exista daño. Un ejemplo más: imaginemos que como consecuencia de dolor precordial intenso avisan a un servicio de urgencias, que se demora injustificadamente y el paciente fallece de forma fulminante, como consecuencia de una rotura cardíaca después demostrada. Es fácil comprender que no se hubiese podido salvar la vida, aunque la ambulancia hubiera estado allí en el minuto cero.

En el ámbito farmacéutico analicemos los siguientes ejemplos:

a) Imaginemos que se realiza la validación de un fármaco oncológico de forma totalmente incorrecta, lo que da lugar a una preparación insuficiente desde el punto de vista oncológico en una primera dosis, pero que no produce un daño porque se compensa en dosis posteriores, y no perjudica en el proceso final al paciente. Hay una ausencia de cumplimiento de las normas de cuidado, pero no se ha producido daño.

b) O imaginemos, por el contrario, que la validación es correctísima y la preparación también, pero que el fármaco tiene una serie de efectos adversos, y por la patología de base del paciente el paciente fallece. Hay un daño, pero no derivado de la actuación de los profesionales.

Por ello, hay siempre que ponderar otro concepto jurídico indispensable, la *lex artis*, a la que está sometido el sanitario, o lo que su arte indique como adecuado en cada momento o circunstancia.

A la hora de asumir la defensa y respecto del profesional de farmacia, existen diferentes aspectos que es destacable tener presentes:

a) *La historia clínica.* Es el documento que recoge la relación de datos con significación médica referente a un paciente, el tratamiento al que se somete y a la evolución de su enfermedad, y, que según establece la legislación, además de los fines asistenciales, son también docentes, la investigación, la salud pública y los judiciales. En este último caso, su acceso para los Tribunales de Instrucción es total y absoluto. Y su finalidad defensiva u ofensiva también, pues contiene datos que pueden ser esenciales para la defensa o la acusación. Suele contener una exhaustiva información según lo largo o complicado que sea el proceso y puede incluir datos sobre el ingreso, hoja de urgencias, exploraciones, anamnesis, pruebas diagnósticas, órdenes médicas, anotaciones de enfermería, informe de anestesia, protocolo quirúrgico, consentimientos informados, gráficos de constantes... y también los tratamientos administrados. Toda esta información, como es fácil comprender, también compete a los Servicios de Farmacia.

La historia clínica, se encuentra regulada en España por la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y ha pasado de ser un documento sólo clínico a estar dotado de una valoración y regulación legal de la que se desprenden obligaciones y derechos para unos y otros (los que la elaboran y los pacientes, como titulares de la misma).

La Audiencia Provincial de Barcelona en la Sentencia de 15 de enero de 1999, manifiesta que la historia clínica es un dato de extraordinaria importancia en el ámbito médico y precisamente por su trascendencia no puede haber razones para dudar de su contenido a no ser que se aporten datos serios que induzcan a pensar lo contrario.

b) *Valor de actuación conforme a los protocolos.* Hay dos características de la actividad médica que la hacen distinta a otros ámbitos profesionales “la libertad de método” y la “rápida caducidad de los conocimientos y técnicas aplicables”. En este sentido, los protocolos son líneas guías de consenso producidos por distintos operadores (sociedades científicas, centros médicos, miembros de reconocido prestigio del ámbito científico) que se convierten en fuentes de información acerca de las reglas de conducta generalmente aplicables.

Por ello constituyen un instrumento que, en no pocas ocasiones, ha servido a los tribunales para enjuiciar la conducta del profesional y exonerarle de respon-

sabilidad. El seguimiento de los protocolos se ha afianzado en las salas de justicia como una garantía de actuación sanitaria conforme a la *lex artis*.

Los protocolos que gozan de prestigio indiscutido deberían ser tenidos en cuenta como “fuente de información” sobre la *lex artis*. En el ámbito de la responsabilidad penal, el apartamiento de lo establecido en un protocolo indubitado no debe de suponer presunción de imprudencia, ni el imputado debe de demostrar lo razonable de la divergencia. Sin embargo, la observancia de las prescripciones contenidas en los protocolos, sí deberían constituir presunción *iuris tantum* de observancia de cuidado.

Sin perjuicio de ser complementados por la prueba pericial, deberían ser tenidos en cuenta como fuentes de positivización del estándar técnico, aunque desgraciadamente la comunidad jurídica no les otorga tanta fuerza, quizá por la mayor comodidad que para el aplicador del derecho supone la lectura de un informe pericial aportado a la causa, máxime cuando el perito además informa en el juicio y se le pueden pedir aclaraciones.

Estos protocolos en el caso de la dispensación farmacéutica cobran carta de especial naturaleza. La complejidad de su funcionamiento exige el sometimiento a cuantas medidas de seguridad vengan establecidas por las Normas, cito entre otras las del Grupo de Farmacia Oncológica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (GEDEFO) que señala que, el seguimiento exhaustivo de las mismas con cuantos controles de seguridad vengan establecidos constituye presunción de buena praxis profesional. El apartamiento de los mismos, el prescindir de su instauración, si además ello conlleva la generación de un daño, sin que existan razones, como la aplicación de otras normas más actuales o sofisticadas, puede dar lugar a una actuación descuidada, de falta de atención y por consiguiente a la estimación de la imprudencia punible.

c) *El error de tratamiento*. Hemos analizado previamente los comportamientos imprudentes, ahora me referiré al error, causa mayoritaria de los procedimientos judiciales de farmacia. La trascendencia del error sobre la salud puede ser importante. Al respecto, es conocida la máxima siguiente: “Error es humano, perdonar es divino, y demandar es Norteamericano”, que incluye Thomas L. Leaman, en el capítulo I de su libro titulado *Preventing Malpractice*, publicado en 1993.

La trascendencia del error sobre la salud puede ser trascendente. Aunque el error de diagnóstico, y de tratamiento (que sería el de farmacia) como se ha citado con anterioridad en principio no es punible, hay supuestos que sí lo son, por su dimensión cualitativa o cuantitativa, esto es, el error grosero o que resulta inexcusable.

Es conocido que cuando se deja una torunda o apósito en el interior del cuerpo y se produce una sepsis, constituye un error de recuento, que salvo que exista alguna peregrina circunstancia que lo justifique es grosero. Pues, en el ámbito farmacéutico hospitalario, cuando se elabora una mezcla utilizando concentraciones distintas, de botes diferentes, perfectamente diferenciados, y es distinta a la prescripción realizada se está cometiendo un error punible.

Al respecto, hemos de tener en cuenta lo siguiente:

- No es punible la falta de extraordinaria pericia o cualificada especialización en una materia determinada;
- La culpabilidad ha de basarse en la inevitabilidad del resultado lesivo;
- Habrá que atender a las circunstancias concurrentes en el caso de que se trate.

d) El trabajo en equipo. Se puede realizar bajo un esquema de división horizontal o vertical.

Hablamos de División horizontal cuando la relación laboral entre los distintos intervinientes está presidida por la igualdad de sus miembros, y por la autonomía competencial respecto de los demás. Esto es, cada uno decide por sí mismo, sin tener en cuenta órdenes de terceros. Ejemplo, los médicos que tienen que adoptar una decisión terapéutica respecto de un paciente, habrán de esperar los resultados de pruebas de otros médicos de distintos servicios, pero esto no significa que una especialidad sea superior que otra. Cada uno trabaja en esferas definidas.

Nos referimos a División vertical cuando media una relación de jerarquía entre los sujetos intervinientes: unos dan las órdenes y otros están obligados a acatarlas. Por ejemplo, el médico cirujano y el personal de enfermería en el quirófano.

Ésta división también se da en el ámbito de la farmacia hospitalaria, donde hay distintos cometidos independientes, y otros subordinados.

En estos supuestos es aplicable el criterio adoptado por el Tribunal Supremo, llamado Principio de la Confianza, en virtud del cual, “cada uno de los intervinientes en una actividad puede confiar en que los demás participantes se compor-

tarán en la misión que les corresponde conforme a sus deberes”. Esto exige que los superiores jerárquicamente no encomendarán tareas que excedan de los propios cometidos de estos.

Así, en virtud del Principio de la Confianza, el farmacéutico partirá de la base de que el facultativo ha realizado un diagnóstico correcto y que es adecuada la administración del fármaco. El profesional de enfermería confiará en que la validación realizada por el farmacéutico es correcta, y a su vez, el auxiliar de clínica que aporta los frascos, confiará en la mayor cualificación del profesional de enfermería para la elaboración de la mezcla. Así mismo, estos confiarán en que los auxiliares de clínica han tomado y les han facilitado los frascos adecuados.

Éste por consiguiente, es un criterio importante en todo al ámbito sanitario, pero especialmente en el farmacéutico donde los errores pueden presentarse en cadena produciendo un daño, y la línea de defensa es precisamente ese Principio de la Confianza.

Delito de lesiones por imprudencia cometido por personal de farmacia. Referencias jurisprudenciales

No son muchos los casos que llegan a los Tribunales de Justicia porque el personal de farmacia haya ocasionado lesiones mediando negligencia o imprudencia profesional.

Los presupuestos de ésta responsabilidad penal son los anteriormente mencionados. Establecida esta premisa, aun cuando los Servicios de Farmacia, inicialmente se pueda pensar, de forma errónea, que no entrañan para los enfermos los mismos riesgos que los actos del profesional médico, lo cierto es, que la realización de actos mecánicos pueden conllevar gravísimas consecuencias para la salud del paciente, pues la sustitución de un fármaco por otro, la administración de una dosis superior en un fármaco tóxico o potencialmente peligroso puede generar lesiones de mayor o menor gravedad e incluso la muerte.

Las farmacias hospitalarias están sometidas a los protocolos de la GEDEFO que establecen unas pautas de seguridad que deberían establecerse en todos los hospitales en la elaboración de los citostáticos. Cualquier fallo incluso inicialmente considerado como pequeño, por incumplimiento de los mismos, puede generar un error que, en cadena, puede ser de efectos irreparables. Así pues, los fallos me-

cánicos, errores nimios de cálculo, de preparación, multiplican los efectos de los fármacos y por ello se ha de extremar la atención. De hecho, las pocas sentencias que se han dictado hasta la fecha parten de pequeños errores.

De ahí la importancia de seguir los protocolos, y las medidas de seguridad como barreras de control y por esta razón se ha de extremar la atención y la profesionalidad, implicándose todos los intervinientes en el proceso (desde el auxiliar hasta el farmacéutico).

A la vista de la jurisprudencia existente en España, dos son los errores principales:

- La preparación de un medicamento en lugar de otro.
- La preparación de los citostáticos que tienen una altísima toxicidad y nocivas consecuencias si se preparan en dosis superiores a las prescritas.

En relación con éste último supuesto al menos hay tres sentencias recientes:

1. Sentencia de la Audiencia Provincial de Valencia de 26 de julio de 2013 en la que se juzga la actuación en la que se obtiene un citostático que se requiere de un país extranjero a la dosis exacta que hay que facilitarle al paciente. El farmacéutico que realiza la hoja de preparación en el proceso de validación, transcribe la dosis correcta, pero se equivoca al describir el número de viales que multiplica por 9, lo que da lugar a la preparación de esta dosis y su administración con 9 g en lugar de mg. A continuación, se prepara un segundo ciclo igual. Es en el momento de preparación del tercer ciclo cuando constatan que no queda más que un vial y se detecta el error, con las gravísimas consecuencias sobre el paciente que fallece por un fallo multiorgánico.

En este procedimiento se condena a la farmacéutica por considerar que, aunque el error no es de prescripción, sino de transcripción, cabe apreciar su imprudencia pues es contrario al exigible y previsible cuidado, siendo condenada como autora de un delito de imprudencia grave con resultado de muerte, condenándola a un año y tres meses de prisión.

Respecto del personal de enfermería se dicta sentencia condenatoria por un delito de imprudencia con resultado de muerte en virtud del principio de confianza respecto de la farmacéutica, persona de mayor conocimiento y especialización.

Finalmente, a la auxiliar clínica se le condena, pero degradándose la pena a la consideración de mera falta y por consiguiente a una pena de multa, en cuanto

que le era exigible por sus menores conocimientos un nivel inferior de cuidado (había preparado la bandeja con los nueve viales).

La fundamentación de la condena se sustenta en la necesidad de extremar el cuidado debido, ya que el medicamento en cuestión tenía una altísima toxicidad, y era previsible que un error pudiera conllevar a dicho resultado.

Dicho de otro modo, se impone extremar el cumplimiento de los protocolos en el caso de las mezclas de citostáticos, pues se trata de fármacos con una alta toxicidad, lo que obliga a “trabajar como si fuera el único paciente que la recibirá, sin poderse escudar en el exceso de trabajo o pacientes”.

2. Sentencia de lo Penal nº Uno de Cartagena de fecha 22 de enero de 2014. También se dictó sentencia condenatoria respecto de la administración de un fármaco a una dosis nueve veces superior a la prescrita, pero en este caso la culpa fue degradada y ello con base en los siguientes argumentos: En relación al farmacéutico, se trató también de un error de transcripción, pues la hoja de prescripción del oncólogo contenía la cifra de 45 mg de vilnorelbina y al pasarlo a la hoja informática de preparación de mezclas tecleó en su lugar 454 mg lo que provocó que el programa calculara 45 mililitros y 9,08 viales. Por otro lado, la acusada, enfermera, elaboró la mezcla intravenosa conforme a la hoja de elaboración recibida por el farmacéutico, sin percatarse del error que contenía la misma. Consecuentemente se le suministró esta dosis al paciente que desgraciadamente falleció a los cinco días.

Sin embargo, y estimando los argumentos de la defensa, la Juzgadora consideró que los hechos no eran constitutivos de un delito de imprudencia profesional, puesto que un error aritmético, de transcripción, no equivale en ningún caso a un error de diagnóstico, o de preparación, validación o dispensación, lo que implica que su conducta no puede ser delito si no falta. Aunque si bien es cierto que determinadas profesiones como la del farmacéutico o personal de enfermería exigen máxima cautela ante la gravedad de las consecuencias de una conducta imprudente, concurren en este caso singularidades que llevan a calificarlo como falta. Aunque se cometiera un error aritmético, lo cierto es que el programa calculó una cantidad superior de viales, y esto obedece también a una deficiencia no achacable al personal sanitario, sino al propio programa informático, que automáticamente y sin que saltara alarma alguna, transformaba en la hoja de preparación de mezclas directamente el número de viales.

Finalmente, y en cuanto a la enfermera considera que su conducta también es incardinable en una falta de imprudencia leve puesto que recibió la hoja de elaboración de mezcla prescrita donde constaba de manera correcta la dosis de vinorelbina, pero de manera incorrecta los miligramos y los viales a utilizar, y aunque su misión no es la de cotejar la labor del farmacéutico, una de sus funciones son los controles que a ella le competen, y debió percatarse de que existía un error puesto que si “la prescripción eran 45 miligramos, y los viales eran de 50 miligramos, debió advertir que era suficiente con un vial y no utilizar 9”. Es decir, no advirtió ni comprobó todos los datos de la hoja de elaboración del farmacéutico.

3. Auto de Sobreseimiento y Archivo de 13 de noviembre de 2014 dictada por el Juzgado de Instrucción nº Dos de Murcia en un proceso de instrucción largo, costoso emocionalmente para los muchos profesionales imputados, prácticamente un Servicio de Farmacia Hospitalaria entero.

Los hechos denunciados consisten en la administración de un citostático, cisplatino a un número importante de pacientes a dosis de 100 mg a partir de cierta fecha, por el suministro de los laboratorios farmacéuticos de viales a esta concentración, a pesar de que se había solicitado de 50 mg con la que siempre trabajaba el servicio, e incluso constando en los albaranes de entrega que eran de 50 mg.

Una vez que el preparado llegó al servicio, ninguno de los profesionales implicados se percató de la diferencia, por ser frascos prácticamente idénticos (ni el celador, ni las auxiliares de clínica que lo ordenaban en las estanterías y lo suministraban a las enfermeras para preparar las mezclas). Los farmacéuticos nunca los tuvieron a la vista porque su función era validar las hojas de mezclas y no elaborarlas. La denuncia se presenta en el caso de un paciente que tras seis ciclos completos de cisplatino presenta una neuropatía muy grave, hasta el punto de convertirse en un gran inválido.

Los argumentos de la defensa que acoge íntegramente la Jueza Instructora para archivar el procedimiento son:

a) Ausencia de prueba del nexo de causalidad, puesto que el paciente no presentó neurotoxicidad hasta después del último ciclo, sin manifestar signos de toxicidad inmediata después del primero lo que habría sido normal en caso de do-

ble dosis. Además, también la neurotoxicidad se puede padecer a dosis normales, como efecto adverso.

b) No se ha podido concretar la responsabilidad de los intervinientes, pues, salvo el celador que introdujo la caja en la oficina de farmacia con los viales, los demás intervinientes no trabajan con el vial directamente, otros no se encontraban presentes en el momento de la administración, en otros casos no se puede concretar su participación directa, etc. Es decir, no hay una autoría reconocida o cognoscible.

c) Tampoco podemos hablar de imprudencia pues, es cierto que el protocolo de seguridad de adquirir una dosis, siempre la misma, se rompió al suministrar por los laboratorios farmacéuticos el fármaco a dosis doble, con albaranes incorrectos y factura incorrecta. Los frascos además eran prácticamente idénticos, lo que afectaba también a la imposibilidad de su identificación, según el Centro de Información del Medicamento del Servicio de Farmacia.

Conclusiones

A pesar de que tradicionalmente no existían sentencias condenatorias en el ámbito penal contra el personal de farmacia hospitalaria en los cinco o seis últimos años hay varios pronunciamientos condenatorios por imprudencia punible, sea constitutiva de delito o de falta. Dichas sentencias, al tratarse de un trabajo en equipo afecta sobre todo a medicamentos muy peligrosos, y tóxicos y por su especial peligrosidad, las normas de cuidado han de ser observadas, y su incumplimiento genera responsabilidad.

Es importante la atención a los protocolos de seguridad de funcionamiento, que deben extremarse, y su inobservancia conlleva graves consecuencias, en la mayor parte de las ocasiones en cadena, afectando a varios profesionales de un mismo servicio. Por consiguiente, aunque rijan el Principio de Confianza, las barreras de seguridad obligan a cada uno de los integrantes de la cadena a extremar la cautela. Al respecto, puesto que el Derecho Penal se basa en el Principio de Individualización de la responsabilidad, no se puede imponer de forma genérica a todos los miembros de un Servicio, pues sería propio de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, pero nunca de la Jurisdicción Penal. Para ello una historia clínica de farmacia bien elaborada, quizá sea un medio adecuado para dicho proceso de identificación.

Aspectos éticos y legales de la prescripción farmacológica

Rafael Pacheco Guevara*
María Paz Ramos Hernández**

Marco conceptual

La ética es la parte de la filosofía que entiende de los valores morales. Éstos incumben a las personas y a las colectividades. Son abstracciones que, por haberlas interiorizado, están tan fuertemente arraigadas que impregnan y matizan las actitudes, siendo determinantes de todas nuestras actuaciones.

Cada cual poseemos y defendemos una escala de valores propia, considerándola imprescindible y preferible a cualquier otra. Las sociedades son tales porque comparten valores esenciales. Hasta tal extremo es así, que unas de otras se diferencian por ellos y, sobre todo, por su jerarquía.

La Bioética pretende el acercamiento a la problemática de naturaleza biológica-médica desde la óptica de los valores éticos. Se trata de analizar los dilemas, utilizando como herramientas los conceptos morales (Bio-ética: ética de la vida, moralidad en el enfoque de los hechos biológicos).

Sin embargo, la Ley debe ser igual para todos. Se trata de una ética de mínimos, o el mínimo ético exigible para que sean posibles la convivencia y la paz social.

Ética y Bioética, junto a Deontología y Ley, conforman un importante universo conceptual. La última incorpora la peculiaridad del obligado cumplimiento. Las buenas leyes lo son, cuando están legitimadas por valores éticos. Lo legítimo precede y fundamenta a lo legal.

* Médico especialista en Medicina Legal y Forense. Servicio Murciano de Salud, España.

** Médico especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Servicio Murciano de Salud, España.

Deontología de médicos y de farmacéuticos

La Deontología es la ética profesional. De ahí que siempre vaya acompañada de apellido: médica, farmacéutica, de la enfermería, de la abogacía, del periodismo, etcétera.

De entre todos los valores morales, aquellos que se consideran imprescindibles e irrenunciables, para un determinado colectivo profesional, son valores deontológicos.

Valga como ejemplo de lo anterior, el secreto. El secreto es un valor ético en todas las sociedades. La persona capaz de ser sigilosa en la custodia de una confidencia es muy apreciada por los demás. Siendo esto así a nivel social, mucho más importante lo es en determinados contextos profesionales. Para el médico, el respeto a la privacidad, la confidencialidad y la intimidad de sus pacientes es una exigencia de la máxima relevancia: un valor deontológico.

Igual sucede con el farmacéutico, quién está deontológicamente obligado a guardar secreto de lo que sabe o intuye de la enfermedad de su cliente.

El vigente Código de Deontología Médica dedica el capítulo V al Secreto Profesional del Médico: artículos 27-28-29-30 y 31.

Artículo 27

1. El secreto médico es uno de los pilares en que se fundamenta la relación médico-paciente, basada en la mutua confianza, cualquiera que sea la modalidad de su ejercicio profesional.
2. El secreto comporta para el médico la obligación de mantener la reserva y la confidencialidad de todo aquello que el paciente le haya revelado y confiado, lo que haya visto y deducido como consecuencia de su trabajo y tenga relación con la salud y la intimidad del paciente, incluyendo el contenido de la historia clínica.
3. El hecho de ser médico no autoriza a conocer información confidencial de un paciente con el que no se tenga relación profesional.
4. En las instituciones sanitarias informatizadas los médicos directivos velarán por una clara separación entre la documentación clínica y la administrativa.
5. El médico no puede colaborar en ninguna base de datos sanitarios si no está garantizada la preservación de la confidencialidad de la información depositada en la misma.

6. El médico podrá cooperar en estudios epidemiológicos, económicos, de gestión, etc., con la condición expresa de que la información en ellos utilizada no permita identificar, ni directa ni indirectamente, a ningún paciente.
7. El médico preservará en su ámbito social, laboral y familiar, la confidencialidad de los pacientes.

El Código de Ética y Deontología Farmacéutica establece en el capítulo II:

18. El farmacéutico y sus colaboradores están obligados al secreto profesional. El farmacéutico protegerá y salvaguardará el derecho del paciente a la confidencialidad de sus datos.

Como queda dicho, mientras que la ética representa y trata de garantizar el respeto a los grandes valores sociales, la deontología se ocupa de los específicos valores profesionales.

Mientras que cada cual tiene su propia ética personal, la deontología (etimológicamente, tratado de los deberes) obliga al profesional. Los tratados deontológicos han de estar consensuados y actualizados, ya que las ciencias de la salud evolucionan constantemente y, cada paso adelante, nos coloca ante nuevas encrucijadas morales.

Necesidad y utilidad de la prescripción

Actualmente vivimos mejor y más tiempo por toda una serie de circunstancias, entre las que están: mayor nivel socioeconómico y cultural, mejor alimentación, más seguridad en el trabajo, vigilancia epidemiológica, vacunaciones universales, redes asistenciales, comunicaciones más seguras, etc. Sin duda, también, por la medicación de la que disponemos.

Es incuestionable que la farmacopea incide favorablemente, y de manera muy determinante, en el aumento de la calidad y la expectativa de vida.

Los actuales fármacos son muy eficaces, pero pueden ser peligrosos. Las administraciones deben regular y controlar exhaustivamente todo el proceso de fabricación, distribución, prescripción y dispensación. Cualquiera no puede prescribir un medicamento, sólo han de hacerlo aquellos profesionales que estén acreditados para ello, por su formación y titulación. El prescriptor lo hace en fun-

ción de su capacitación y licencia, asumiendo la responsabilidad inherente a esa actuación médico-sanitaria.

Con esas cautelas, las sociedades obtienen las garantías imprescindibles que generan seguridad y confianza.

No puede obviarse que el medicamento es una parte del plan terapéutico, establecido por el facultativo, y debe estar precedido del correspondiente diagnóstico. De ahí que defendamos la exclusividad de la prescripción para el médico, con las lógicas excepciones de: odontólogos, podólogos y veterinarios (en el ámbito de sus propias competencias asistenciales).

Cualificación profesional del prescriptor y del dispensador

Los fármacos son compuestos complejos de los que se espera un beneficio, pero su utilización no está exenta de riesgos: complicaciones y efectos indeseables.

La Farmacología es la ciencia que estudia los agentes químicos que tienen acción sobre los seres vivos: origen, absorción, distribución corporal, acción y eliminación, así como la posible intoxicación. Se encarga también de estudiar la indicación terapéutica, la vía de administración, el hábito o la dependencia, las contraindicaciones y la prescripción.

La prescripción es responsabilidad del médico, derivada de una decisión preventiva o terapéutica, que indica la administración de un medicamento, a un enfermo concreto.

Sólo los farmacéuticos con despacho oficial de farmacia pueden dispensar el compuesto prescrito. En el entorno hospitalario, los farmacéuticos del Servicio de Farmacia.

Últimamente existe controversia sobre la conveniencia y utilidad social de permitir la indicación/prescripción de ciertos medicamentos a las enfermeras.

Creemos que hacer extensiva la capacidad prescriptora a un nuevo grupo profesional, frente a las ventajas aducidas por sus defensores (algunas de ellas muy razonables), puede ocasionar un importante aumento del gasto sanitario, más riesgo de iatrogenia y una mayor inseguridad clínica y jurídica, por lo que nos decantamos por seguir limitando al médico la acción prescriptora.

Lo anterior, a sabiendas de que una bien formada enfermera tiene sobrado criterio para administrar un fármaco, de los usados habitualmente, a un determi-

nado paciente, en el curso de su atención, si lo considera necesario, lo que deberá anotar en su historia clínica, informando con posterioridad al médico. Si se trata de un preparado no común o de mayor riesgo, habrá de solicitar el permiso del facultativo.

Ética específica de la prescripción farmacológica

En palabras de Jolín Garijo, el acto médico de la prescripción está claramente influenciado por todo el conjunto de conocimientos y actitudes de la población respecto a los productos farmacéuticos.

Una medicina es para el enfermo mucho más que un simple compuesto químico. En el medicamento se objetiva el remedio para la mejoría o la curación. Es generador de esperanza y se recibe con alta confianza, la que se desprende del aprecio a la ciencia médica y al facultativo prescriptor.

No es disparatado recordar que los modernos fármacos son continuadores y sustitutos de las antiguas mezclas de hierbas y plantas que, hasta hace relativamente pocos años, eran los únicos remedios terapéuticos de los que se disponía y que en innumerables ocasiones resolvieron las dolencias, estando otras veces en el origen de agravamientos, envenenamientos e incluso fallecimientos.

Conviene recordar que, tanto el médico como el farmacéutico, son herederos directos, y no tan lejanos, de hechiceros, chamanes, sacerdotes y brujos tribales.

La medicina y la farmacia forman parte del importante conglomerado de ciencias sociosanitarias (antes eran de naturaleza mágico-religiosa). El comprimido, la cápsula o la ampolla inyectable están dotados de una resonancia cultural y emocional que desborda a su real y específica eficacia terapéutica. En ellas, y en su poder resolutivo, se deposita un importante gradiente de esperanza. Eso está en el origen del efecto placebo.

Valorando todo lo anterior, no es erróneo admitir que la prescripción y dispensación de un fármaco trascienden a la mera tramitación administrativa.

Respecto a la importancia ética, deontológica y legal de la prescripción, debe tenerse en cuenta que ésta no es completa, sin la correspondiente pauta de tratamiento. No se trata sólo de indicar un medicamento, hay que establecer: forma galénica, dosis y pauta.

La incertidumbre siempre está presente alrededor del ejercicio médico, y el posible error nunca puede ser totalmente descartado. Confundiendo la dosis, el buen tratamiento puede tornar en fatalmente tóxico.

La posibilidad de generar iatrogenia nunca debe ser olvidada por los profesionales. El enfermo deposita mucha confianza en el medicamento y en su correcta dispensación.

Por ello, es inexcusable una buena formación continuada. El prescriptor debe conocer el principio activo, lo fundamental de su mecanismo, bioquímico y fisiológico, de actuación, su absorción, difusión y eliminación, así como los posibles efectos indeseables, su incompatibilidad con otros fármacos y la actuación correcta en caso de intolerancia.

El farmacéutico, que no es un mero dispensador, debe conocer la composición del fármaco y advertir sobre el potencial peligro de un mal uso. Si es necesario, ante una fundamentada duda, podrá contactar con el médico, manifestándole sus reparos. Todo ello, en el contexto de una buena y necesaria armonía entre profesionales de la salud y en beneficio del paciente.

La receta es el documento medico-legal que vehiculiza una orden terapéutica, emitida por el médico y dirigida al farmacéutico. En ella han de constar, inexcusablemente y con absoluta nitidez, la identificación del paciente y la del prescriptor, con sus señas por si se precisa su localización, la dosis y la pauta de tratamiento, debiendo siempre ir fechada y firmada. La fecha es imprescindible porque existe un tiempo de caducidad.

Este documento se utiliza mal con cierta frecuencia, reservando el mayor espacio para los datos curriculares del médico, olvidando su exclusiva finalidad, su importancia y el riesgo inherente al mal uso, o a la equivocada lectura. Debe ser entregado en mano al enfermo o persona de su confianza y se ha de ser muy sigiloso, respecto de lo allí anotado. Del indebido acceso a una receta por parte de tercero no autorizado puede derivarse un perjuicio para el paciente, quién podrá exigir responsabilidad a los profesionales intervinientes (médico, enfermero, farmacéutico, etc.).

Todos, con frecuencia, solemos mostrarnos escasamente reflexivos respecto a la importancia de lo anterior. Conviene insistir en recordar que el respeto a la privacidad de los pacientes es una obligación deontológica de primera magnitud. Tampoco sobra señalar que, una receta plagada de referencias a méritos

académicos y titulaciones, lejos de inspirar confianza, puede ser interpretada como muestra de charlatanismo.

Consideramos oportuno reparar en algo también muy común, pero no por ello exento de crítica. Se trata de la famosa “mala letra del médico”. ¡Cuidado con la mala caligrafía! A nadie se le escapa que la receta pierde todo su sentido y utilidad, si no cumple con su objetivo fundamental, indicar al farmacéutico el medicamento a dispensar y, al paciente, la dosis y pauta recomendada. Lejos de resultar beneficioso, si propicia la confusión del dispensador, éste entregará, por error, al enfermo un fármaco distinto al prescrito, con las peligrosas consecuencias para el paciente. Este problema está en buena parte resuelto, en el Sistema Nacional de Salud español (SNS), con la implantación de la receta electrónica.

Cuando prescribimos, hemos de perseguir el beneficio del paciente, con eficacia y seguridad. Nuestra libertad como profesionales de la medicina ha de estar justificada y ponderada por la razón científica para elegir cada medicamento.

Resulta prácticamente imposible abstraerse totalmente de la serie de intereses, fundamentalmente económicos, que rodean a la prescripción.

Casi abandonadas las antiguas fórmulas magistrales, elaboradas por entrañables y añorados boticarios, hoy la inmensa mayoría de los fármacos son fabricados en modernas y tecnológicamente avanzadas plantas industriales, tras una larga y rigurosa investigación que, a lo largo de sus distintas fases, garantiza la seguridad del producto.

Las empresas farmacéuticas, muchas de ellas multinacionales, invierten grandes cantidades de recursos en investigación y desarrollo que, en la mayoría de las ocasiones, no acaba fraguando en una molécula exitosa, que pueda ser comercializada. Esto se compensa con la expectativa de ingresos debidos a un determinado producto farmacéutico que, tras la patente y la correspondiente autorización por parte de las autoridades sanitarias, llega al mercado.

Ni las patentes son indefinidas, ni el éxito comercial está asegurado, a pesar de la objetiva aportación incorporada al tratamiento de una patología concreta.

No es difícil deducir de lo anterior el gran interés mostrado por la empresa que ha presentado el nuevo medicamento en divulgar su existencia, publicitarlo en medios profesionales y venderlo bien. Téngase en cuenta que el éxito de una molécula ha de compensar el fracaso de la inversión económica en muchas otras, que nunca llegaron al mercado farmacéutico.

Si bien es cierto que se trata de un mercado muy estructurado y regulado, también lo es que existe un margen de discrecionalidad para la prescripción, y es en ese recorrido en el que el médico puede verse sometido a una sutil y bien elaborada presión, para que opte por recetarlo.

Es éste el momento más delicado y arriesgado desde el punto de vista de la ética y la deontología. Circunstancia que se complica aún más cuando se permite competir, con distintos nombres comerciales e idéntica formulación, a varios laboratorios farmacéuticos.

El médico ha de perseguir, inexcusablemente, el mayor beneficio para el enfermo. Siendo esto tan cierto como lo es el principio bioético de beneficencia, también lo es que se halla situado en el centro de un dilema, urdido por los poderosos intereses de las empresas competidoras.

Este escenario puede ser mitigado, si se decide recetar genéricos (principios activos), posibilidad no siempre real y que convierte al farmacéutico en el nuevo profesional diana de esa presión, dado que las EFG (especialidades farmacéuticas genéricas) también son servidas, en competencia, por los diferentes laboratorios. La falta de bioapariencia incorpora un nuevo riesgo para el paciente ya que, al entregársele en cada ocasión un genérico distinto, se incrementa la posibilidad de eventos adversos.

Es cierta la existencia de códigos deontológicos de la industria farmacéutica, a través de los cuales, ellos asumen compromisos de ética y transparencia. Aunque esto significa un avance, no puede obviarse el hecho de que las compañías supranacionales cotizan en las bolsas y sus objetivos principales son la generación de beneficios para sus accionistas, directivos, ejecutivos y empleados.

Se trata de poderosas organizaciones empresariales que cuentan con profesionalizados y experimentados equipos de *marketing* y publicidad, inductores de las más sutiles estrategias, encaminadas al convencimiento del prescriptor.

No es fácil abstraerse a esas dinámicas porque utilizan poderosas armas de persuasión, que inciden sobre el médico que finalmente elige uno u otro preparado comercial, una vez que ha decidido la terapéutica más idónea para el enfermo.

Entre varias presentaciones del mismo principio activo o fórmula química, con idéntica presentación galénica, dosis y precio, pero diferente nombre comercial... ¿Qué motivos están en el origen de la decisión final?

- ¿El prestigio técnico-científico del laboratorio?

- ¿Lo fácilmente recordable que es el nombre comercial?
- ¿La simpatía o antipatía personal hacia cada empresa o hacia quienes la representan?
- ¿La opinión de los pacientes, referida a su tolerancia?

A nadie se le escapa que existe un amplio margen de influencia sobre el que prescribe, el cual ha decidido recetar el principio activo o la fórmula que considera oportuna para la patología diagnosticada, pero deberá especificar en la receta sólo un nombre comercial, de entre los distintos preparados, siempre que no haya optado por prescribir el genérico: por su inexistencia o porque le inspira una mayor confianza el nombre comercial.

En el caso de que el médico haya decidido prescribir una Especialidad Farmacéutica Genérica (EFG), a similar dilema deberá enfrentarse el farmacéutico, a la hora de dispensar, de entre los genéricos disponibles, el que estime más oportuno.

Lo anterior, en un entorno de asistencia sanitaria de calidad en el que, por encima de cualquier otra consideración, se ha de perseguir el bien del enfermo.

No es fácil porque nos enfrentamos a un “endiablado” conglomerado de intereses empresariales, criterios científicos, preferencias personales e ineludible necesidad de elección, y con todos los actores sujetos a códigos deontológicos.

La Medicina responde a las dualidades inherentes a su esencia: arte y ciencia, aptitud y actitud, trato y tratamiento, cuidado y curación, etc. Entre esas dualidades, está la obligación de compaginar evidencia científica con conciencia humanística. Más, en un contexto de asistencia sanitaria pública, en el que los recursos destinados a una terapia o tratamiento farmacológico se obtienen de los tributos aportados por la totalidad de los ciudadanos. De ahí que sea tan valorada la eficiencia, consistente en añadir a la eficacia criterios de decencia y honestidad.

Entre dos medicamentos apropiados, cuyo nivel de calidad y seguridad clínicas es el mismo, siempre se deberá optar por el más barato. No es ético prescribir lo más caro, a sabiendas de la posibilidad de optar por otro fármaco, cuya misma eficacia está demostrada y cuesta menos dinero.

El principio bioético de justicia tiene mucho que ver con esa decisión. La equidad es el derecho que objetiva ese principio. Debe saberse que se trata de gastar en cada cual lo necesario. Vale la pena diferenciar los términos igualdad y equidad. Mientras que la absoluta igualdad responde a una operación matemática

(resultaría de dividir la totalidad de los recursos entre los usuarios, asignando la misma cantidad/año a cada uno de ellos, lo que sería disparatado), la equidad es un valor de naturaleza moral que garantiza las prestaciones a todos y a cada uno, según necesidad.

Cuando debemos tratar un cuadro infeccioso y sabemos a ciencia cierta que el germen causante es sensible a dos antibióticos distintos (previo cultivo y antibiograma), al indicar el más caro, estamos lesionando ese principio (también llamado de terceros o de la sociedad). Evidentemente, si no existe contraindicación clínica para el más económico (intolerancias o antecedentes alérgicos conocidos al excipiente).

Imprescindibles garantías sociales y legales

Los actuales medicamentos, como ha quedado establecido, son poderosas y útiles herramientas terapéuticas que ayudan eficazmente a que nuestra salud sea mejor, a que vivamos durante más tiempo y a evitar infinidad de muertes seguras sin su aportación. Esto es irrefutable, a poco que nos detengamos en los beneficios aportados por vacunas, quimioterápicos, compuestos vitamínicos, antibióticos, hipoglucemiantes, antirretrovirales, psicofármacos, hipotensores, hipolipemiantes, antihemorrágicos, cardiotónicos y un largo etc.

Respecto a lo anterior, vale la pena recordar a Ortega y Gasset y sus lúcidas reflexiones sobre la aspirina, en la obra titulada *La rebelión de las masas*.

Siendo tan importantes los fármacos, los gobiernos no pueden abstenerse de la función reguladora de su específico mercado, garantizando su calidad y propiciando el acceso seguro a ellos.

Aunque el objetivo concreto de este capítulo es la prescripción, vale la pena incidir sobre la enorme responsabilidad de la Administración, en todo lo referido a normas y exigencias para la investigación, elaboración, distribución, precio y dispensación de los preparados medicamentosos.

Tiene mucho que ver con la prescripción el fenómeno de la adherencia. De nada vale indicar correctamente determinado medicamento, si el paciente no lo va a tomar correctamente y durante el tiempo necesario.

Éste es un tema que preocupa a médicos y farmacéuticos. El último eslabón de la larga cadena del fármaco es su correcta aplicación/administración. Poco

importará su calidad, seguridad y eficacia, si el enfermo no es capaz de usarlo según la pauta establecida, a lo largo del tiempo necesario.

Esto sucede más en tratamientos crónicos, entrando en juego numerosos factores psicológicos, culturales y sociales, que son determinantes del nivel de implicación de cada paciente.

El medicamento es mucho más que una pastilla. La idea que cada enfermo tiene sobre el fármaco y su potencial beneficio es tan variopinta como lo son los distintos caracteres y personalidades. Los antropólogos y sociólogos han estudiado detenidamente el conglomerado de las actitudes personales y colectivas, que influyen en la conceptualización individual del medicamento. Cada uno somos producto de nuestro bagaje social y tenemos un acervo cultural individual que, determinado por rasgos genéticos, psicológicos, sociales, culturales y educacionales, está en el origen de nuestro comportamiento frente a la decisión de tomar un compuesto medicamentoso.

Actualmente existen elementos, más o menos extrínsecos, que pueden distorsionar la confianza en el fármaco prescrito. Valgan como ejemplos los accesos a Internet. Así como muchos pacientes navegan, consultando sus síntomas en busca del diagnóstico, antes de visitar al médico, también es frecuente que indaguen en la red sobre efectos indeseables y riesgos del fármaco dispensado, antes de decidirse a tomarlo.

Esa actuación, que en principio no es censurable porque deriva del mayor interés y preparación de los pacientes, también puede generar dudas, temores e inseguridades que antes no se presentaban. En este ámbito, ha de estimularse la llamada salud responsable.

Resulta obvio señalar que a nadie se le puede imponer un tratamiento farmacológico sin su aquiescencia, previa información profesional apropiada. Se trata de otra faceta más del consentimiento informado, que deriva directamente del principio bioético de autonomía, habiéndose constituido en un concepto ético y un precepto legal.

Fuera de esta norma general, como es lógico suponer y asumir, están las administraciones de fármacos salvadores, en situaciones de emergencia vital, prevaleciendo siempre la custodia de la salud y la vida sobre el derecho a aceptar/rechazar.

Ley española del medicamento

Considerando que el presente texto está dirigido a profesionales y estudiantes hispanohablantes de distintas nacionalidades, estimamos oportuno referenciar literalmente lo establecido en la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios:

Artículo 19: Condiciones de prescripción y dispensación de medicamentos.

1. En la autorización del medicamento, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios determinará sus condiciones de prescripción clasificándolo, según corresponda, en las siguientes categorías:
 - a) Medicamento sujeto a prescripción médica.
 - b) Medicamento no sujeto a prescripción médica.
2. Estarán en todo caso sujetos a prescripción médica los medicamentos que se encuentren en uno de estos supuestos:
 - a) Puedan presentar un peligro, directa o indirectamente, incluso en condiciones normales de uso, si se utilizan sin control médico.
 - b) Se utilicen frecuentemente, y de forma muy considerable, en condiciones anormales de utilización, y ello pueda suponer, directa o indirectamente, un peligro para la salud.
 - c) Contengan sustancias o preparados a base de dichas sustancias, cuya actividad y/o reacciones adversas sea necesario estudiar más detalladamente.
 - d) Se administren por vía parenteral, salvo casos excepcionales, por prescripción médica.
3. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá establecer, en los medicamentos que sólo pueden dispensarse bajo prescripción médica, las siguientes subcategorías:
 - a) Medicamento de dispensación bajo prescripción médica renovable o no renovable.
 - b) Medicamentos sujetos a prescripción médica especial.
 - c) Medicamentos de dispensación bajo prescripción médica restringida, de utilización reservada a determinados medios especializados.
Reglamentariamente se establecerán los criterios para su aplicación.
4. La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios podrá calificar como medicamentos no sujetos a prescripción médica aquellos que vayan

destinados a procesos o condiciones que no necesiten un diagnóstico preciso y cuyos datos de evaluación toxicológica, clínica o de su utilización y vía de administración no exijan prescripción médica, de modo que dichos medicamentos puedan ser utilizados para autocuidado de la salud mediante su dispensación en la oficina de farmacia por un farmacéutico, que informará, aconsejará sobre su correcta utilización.

5. Los prospectos y etiquetados de los medicamentos que no requieran prescripción médica contendrán aquellas advertencias que convengan a su naturaleza y, en especial, las orientadas a prevenir su uso indebido.
6. El Ministerio de Sanidad y Consumo establecerá los requisitos mínimos, características y plazos de validez de las recetas médicas y prescripciones hospitalarias, así como los requisitos especiales para la prescripción y dispensación de los medicamentos de sustancias psicoactivas y otros que por su naturaleza lo requieran o para tratamientos peculiares.
7. La dispensación de medicamentos se ajustará a las condiciones de prescripción establecidas.
8. Mediante resolución, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de seis meses podrá autorizar la dispensación de unidades concretas para los grupos de medicamentos y/o patologías que se determinen, con el fin de ajustar las unidades dispensadas a la duración del tratamiento. Estas unidades podrán dispensarse a partir del fraccionamiento de un envase de un medicamento autorizado e inscrito, respetando la integridad del acondicionamiento primario, excepto cuando, en el marco de proyectos o programas autorizados por la mencionada Agencia, sea procedente su reacondicionamiento protocolizado y garantizando las condiciones de conservación del medicamento, así como la información al paciente. Para los casos previstos en este apartado, el Ministerio de Sanidad y Política Social establecerá el sistema de cálculo de precio de venta al público y los márgenes de comercialización correspondientes.
9. En orden a asegurar el uso racional de los medicamentos la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios adoptará cuantas medidas sean necesarias para adecuar el contenido de todos los envases de los nuevos medicamentos autorizados a la duración de los tratamientos en la práctica clínica. Igualmente realizará una revisión, a los mismos efectos, de los medicamentos

ya autorizados en el plazo de un año, dando cuenta semestralmente al Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

La prescripción electrónica

La informatización y digitalización de las recetas aporta seguridad y rapidez a la prescripción. Tanto la Medicina como la Farmacia no pueden ser ajenas a las nuevas técnicas de información y comunicación (TIC). Correctamente empleadas, aportan numerosas ventajas, garantizadoras de mayor eficacia y seguridad.

Con el documento telemático desaparece casi por completo el error de interpretación. La asistencia sanitaria pública es universal y está masificada, por lo que son imprescindibles muchas cautelas para evitar la presentación del error. Si lo que se logra con ese es un mayor rigor en la prescripción, ningún reparo cabe a su implantación/generalización.

De todas formas, como ante tantos otros fenómenos tecnológicos recientes, habrá que estar pendientes de su aceptación y manejo seguro, por parte de los últimos destinatarios, los enfermos.

Eventos adversos y seguridad del paciente

Está estadísticamente comprobado que un importante porcentaje de los eventos adversos suceden en la preparación y administración de productos farmacéuticos. Además, es oportuno señalar que la tercera parte de los ingresos hospitalarios son por errores relacionados con la medicación.

Una segunda lectura, por parte del farmacéutico, de la polimedicación habitual con la que son dados de alta hospitalaria nuestros enfermos pueden detectar incompatibilidades y duplicidades, evitándose más iatrogenia y muchos reingresos. Se trata de conseguir una óptima conciliación fármaco-terapéutica entre la atención primaria y la hospitalaria.

Tampoco a nadie se le debería ocurrir administrar un ciclo de quimioterapia antineoplásica, si no está refrendado por un farmacéutico hospitalario.

Es fundamental y prioritaria la prevención del riesgo sanitario.

Riesgos de la polimedicación

La medicina que practicamos en la actualidad está muy parcelada por especialidades, siendo extraordinariamente frecuentes las consultas a diferentes especialistas. Esto, que pretende una mejor atención al paciente, no está exento de ciertas connotaciones negativas.

Es bastante frecuente que un mismo enfermo, aquejado de varias patologías, haya sido asistido por numerosos especialistas, quienes prescribieron el tratamiento que consideraron oportuno en el momento de su visita, desconociendo si estaba siguiendo un plan terapéutico impuesto por un colega de otra especialidad.

Dado que la expectativa de vida ha aumentado mucho y que las personas sufren más deterioro conforme cumplen años de vida, los mayores son los principales candidatos a estar poli-medicados, por lo que se hace imprescindible contar con el buen criterio de su médico de familia o, en su caso, el geriatra, quienes deben saber a qué otros especialistas ha acudido el enfermo y cuales son los fármacos prescritos por cada uno de ellos. Es labor suya conocer y armonizar los distintos tratamientos, evitando duplicidades e incompatibilidades entre ellos.

Cuando no se hace lo expuesto, el riesgo de toxicidad u otra forma de iatrogenia es muy alto. El farmacéutico es el profesional sanitario, que tiene un importante papel preventivo en esta estrategia. También debe implicarse en la adherencia del paciente a los tratamientos prescritos por sus médicos.

Es muy recomendable una franca y fluida relación entre dispensador y prescriptor, que ha de reactivarse ante la más mínima duda de alguno de ellos. En definitiva, el interés y el deber de ambos agentes sanitarios son comunes: el beneficio del paciente.

Finalmente, valga recomendar un cierto nivel de implicación por parte del enfermo. Él es el primer interesado en que se le recete sólo lo necesario y en que se le dispense con rapidez y rigor. No es defendible una actitud absolutamente pasiva, aunque se confíe plenamente en los profesionales. Deben ser promovidos el auto-cuidado y la auto-responsabilidad. Un “paciente experto” ha de ser un paciente implicado. Esa función puede ser desempeñada por el cuidador, si el enfermo padece importante deterioro cognitivo.

Conclusiones

1. La moderna farmacopea colabora de manera fundamental al bienestar de las personas, combatiendo eficazmente sus enfermedades, aumentando y manteniendo durante más tiempo su salud y procurándoles una mejor calidad de vida.
2. Los medicamentos son compuestos químicos de gran complejidad que han de estar muy controlados por los organismos oficiales, desde su elaboración hasta su administración al enfermo.
3. Somos profesionales porque “profesamos” estrictos códigos de valores éticos. Todos cuantos participamos en el largo proceso de los medicamentos tenemos que ser conscientes de la responsabilidad que asumimos y de la necesaria valoración del equilibrio beneficio/riesgo, inherente a cualquier fármaco.
4. Son dos las profesiones más implicadas en la persecución de la eficacia, calidad y seguridad del medicamento: médicos y farmacéuticos. Ambos debemos conocer lo más elemental de la composición del preparado elegido: su estructura química básica, forma de absorción y eliminación, posible toxicidad y el procedimiento para combatirla.
5. Debe perseguirse con mayor ahínco la implicación del enfermo en lo tocante a su salud, su bienestar y sus tratamientos.
6. Nunca puede ser descartada la existencia de una alergia medicamentosa o una iatrogenia. Ante la aparición del evento adverso, se ha de actuar con diligencia, aceptando el posible error, comunicándolo, procurando su reparación y adoptando estrategias preventivas y correctoras, en evitación de su repetición.
7. La receta es un documento médico-legal de enorme trascendencia clínica y jurídica. Ha de prescribirse con criterio clínico, seriedad, rigor y prudencia.
8. La prescripción nunca debe considerarse separada del diagnóstico que la justifica.

Bibliografía recomendada

Código de Deontología Médica. Guía de Ética Médica. Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos. Julio, 2011.

- Código de Ética y Deontología Farmacéutica. Consejo General de Colegios de farmacéuticos de España. Marzo, 2001.
- Jolín Garijo, L. *et al.* Factores que influyen en la prescripción farmacológica del médico de atención primaria. *Atención Primaria*, 1998; 22: 391-398.
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE nº 178, de 27 de julio de 2006. Texto consolidado. Última modificación: 25 de julio de 2015.
- Moya Bernal, Antonio. Ética de la prescripción. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Inf. Ter. Sist. Nac. Salud*, 2011; 35(2): 57-63.
- Pacheco Guevara, Rafael. *Sin ética, no es medicina. Manual de iniciación al estudio de la Bioética y la Deontología Médica*. Murcia: Iuris Universal. 2014.
- Pacheco Guevara, Rafael. *et al.* Acercamiento antropológico a la medicina y a la religión, en la génesis del poder y del derecho. *Actualidad del Derecho Sanitario. ADS*, 2009; nº 161.
- Pita Colandre, Elena. Reflexiones en torno a la prescripción farmacológica. Portal de conocimiento: Psicoevidencias. Instituto de Neurociencias. Universidad de Granada. Noviembre 2011. www.psicoevidencias.es
- Romeo Casabona, Carlos María (dir.). *Enciclopedia de Bioderecho y Bioética*. Cátedra Interuniversitaria de Derecho y Genoma Humano. Editorial Comares, S.L. ISBN: 978-84-9836-788-1. Granada, 2011.

Reflexiones ético-legales del uso off-label y unlicensed de fármacos en neonatos

María Dolores Rodríguez-Rabadán*
María José Torralba-Madrid**

Introducción

La administración de fármacos en los niños es una práctica tan necesaria como frecuente en todos los países del mundo. Un niño enfermo debe recibir los medios necesarios para paliar, cuidar y/o curar su enfermedad, aunque en muchas ocasiones los recursos utilizados no estén adaptados ni autorizados para ellos. En el caso de los bebés, la situación es más controvertida por ser una población más reducida, poco estudiada y fisiológicamente muy peculiar. En este contexto, la mayoría de los medicamentos que se usan habitualmente en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales carecen de datos convincentes para apoyar su seguridad y eficacia y pocos medicamentos nuevos se han desarrollado durante las últimas dos décadas (Nars & Davis, 2015, p. 2). Por tanto, el uso de fármacos en pediatría es un tema que requiere una consideración multidisciplinar sobre temas muy diversos, aunque en este caso nos centraremos en sus aspectos ético-legales.

El seguimiento de las indicaciones recogidas en la “ficha técnica” (*labelling*, en inglés) que proporciona el responsable de la comercialización de un fármaco, asegura el uso seguro y legal del mismo. Es el documento oficial que refleja las condiciones de uso autorizadas para el medicamento y que, a partir de los resulta-

* Graduada en Enfermería. Enfermera especialista en Pediatría. Máster en Bioderecho. Miembro de CEBES.

** Doctora en Cuidados de Salud (UCM). Profesora Titular de la Universidad de Murcia. Miembro de CEBES.

dos de los ensayos clínicos realizados, sintetiza la información científica esencial destinada a los profesionales sanitarios (Blanco *et al.*, 2014, p. 2). Es equivalente al Summary of Products Characteristics (SPC) de la Agencia Europea del Medicamento (Blanco *et al.*, 2014, p. 5).

Sin embargo, Pandolfini y Bonati (2005) afirman que estudios realizados en diferentes contextos, áreas terapéuticas y rangos de edad han revelado altas tasas de uso de medicamentos fuera de la ficha técnica en todas partes, especialmente en neonatos (p. 552). Además, se sabe poco sobre los posibles daños y efectos secundarios inherentes a este tipo de prescripción, con riesgos tales como errores en el ajuste de las dosis y formulaciones de adultos adaptadas para niños, así como en la realización de preparados improvisados (p. 553). Muchos productos no tienen formulaciones pediátricas, lo que favorece una administración inadecuada que puede interferir en la absorción (Medina, Mellado, & Baquero, 2008, p. 381). La actualización de las fichas técnicas, que en muchos casos están desfasadas con respecto a la generación de nuevos usos basados en estudios de calidad (Blanco *et al.*, 2014, p. 5), es un tema que debe llevarnos a la reflexión según las publicaciones más recientes.

En España existen organismos que surgen como respuesta a las inquietudes de los profesionales. Un ejemplo de ello es el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría (conocido por las siglas: CMED-AEP) cuyo objetivo primario es analizar e informar de la disponibilidad de fármacos pediátricos, considerando la buena práctica clínica, la ética y la situación legal y administrativa de los mismos en nuestro medio (CMED-AEP, 2016). En 2012, dicho Comité inauguró el Pediamécum, una amplia base de datos *on-line* de medicamentos de uso pediátrico, que recoge además cuáles son los fármacos utilizados en niños en condiciones distintas de las autorizadas en la ficha técnica. De los casi 600 fármacos disponibles en dicha base de datos, más de la mitad tiene reconocido, al menos, un uso en condiciones off-label (Piñeiro *et al.*, 2014, p. 20).

Según la legislación europea, los medicamentos aprobados sin reservas para niños en España deben tener reseñada la indicación pediátrica específica, el intervalo de edad, la dosis ajustada (peso o superficie corporal) y la formulación pediátrica detallada en ficha técnica (Medina *et al.*, 2008, p. 381).

Como afirma Piñeiro *et al.* (2014), asimismo se han desarrollado, dentro del Programa Marco de la Unión Europea, redes de excelencia internacionales como

Task-force in Europe for Drug Development for the Young (TEDDY), que han asesorado y documentado a la Agencia Europea de Medicamentos en materia de uso de medicamentos pediátricos, y que han impulsado en Europa nuevos proyectos de investigación en este ámbito (p. 20). Se ha implementado durante un período de 5 años (junio de 2005-junio de 2010), con el soporte del VI Programa marco de la UE (FP6), dentro del apartado de Investigación y Tecnología y siendo el tema prioritario: Ciencias de la Vida, Genómica y Biotecnología de la Salud (Proyecto: LSHB-CT-2005-005216) (Mellado, Piñeiro, Medina, & Ceci, 2012, p. 109).

Actualmente el miembro coordinador es Italia y pertenecen a dicha red: Italia, Francia, Reino Unido, Egipto, Alemania, Países Bajos, Grecia, España, República Checa, Polonia, Rumania, Israel y China; estando a la espera de la firma del consorcio Túnez, Chipre y Albania. En la reciente Asamblea General TEDDY celebrada el 19 de diciembre de 2016 en Milano, se han formalizado las solicitudes de dos nuevos candidatos españoles: el Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona) y el Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid) (TEDDY NETWORK, 2016). Esta Red de Excelencia ha llegado a un consenso para definir y analizar la situación de los fármacos [internacionalmente conocidos como] off-label y unlicensed (Mellado *et al.*, 2012, p. 110). Y su misión es sentar las bases de buenas prácticas en el uso de fármacos pediátricos: farmacoepidemiología, farmacogenética, ensayos clínicos, terapéutica, enfermedades raras, farmacovigilancia y ética, incluidos análisis de bases de datos de fármacos pediátricos en Europa, difusión del conocimiento y aprendizaje (Mellado *et al.*, 2008, p. 381).

Administración de fármacos off-label y unlicensed

El recién nacido o neonato

El recién nacido no puede ser considerado un niño pequeño, así como un niño no puede ser considerado un adulto en miniatura (Giaccoia, Taylor-Zapata, & Zajicek, 2012, p. 12). La edad pediátrica abarca un amplio intervalo de tiempo, desde los 0 días de vida hasta la adolescencia. Se considera neonato un niño desde los 0 días hasta los 27 días de vida, siendo así en todos los artículos revisados. El estudio hecho por Lindell *et al.* (2014) en Finlandia afirma que los recién nacidos tienen los medicamentos menos adecuados con respecto a la información disponible (p. 144). Según una revisión Cochrane realizada en China, los recién nacidos tenían

un riesgo más alto en el empleo de medicamentos off-label que el resto de grupos de edad (Zhang *et al.*, 2013, p. 4).

A esta situación de inadecuación y uso elevado fuera de ficha técnica hay que añadir otra cualidad, la duración de la gestación, característica del recién nacido que condiciona, y mucho, su situación ante la administración de medicamentos. Los diferentes procesos responsables de la biodisposición (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) cambian drásticamente entre las 23 y 40 semanas de gestación (Giacoaia *et al.*, 2012, p. 12). Las características del desarrollo y la mayoría de las condiciones específicas de la enfermedad que afectan a los recién nacidos prematuros [menos de 37 semanas de gestación] y a término pueden afectar significativamente a la eficacia, disposición y seguridad de los fármacos utilizados en esta población (Giacoaia *et al.*, 2012, p. 12). En una revisión de la literatura realizada en 2005, Pandolfini & Bonati (2005, p. 554) afirman que, en general, se puede apreciar que existen tasas más altas off-label/unlicensed para las salas neonatales versus pediátricas y para los entornos hospitalarios versus comunitarios.

Definición de los usos fuera de ficha técnica

En el contexto sanitario actual, los niños de todo el mundo pueden verse sometidos a usos de fármacos no registrados en su ficha técnica. La definición de esas situaciones diferentes a las legales pueden variar según los autores. Joret *et al.*, en 2015 afirman que la clasificación más utilizada es la de Turner *et al.* (1998, p. 1223), aunque nosotras vamos a incluir la de Medina *et al.* (2008) por ser más completa, aclaratoria y actual:

1. Fármacos aprobados en niños o con identificación legalmente establecida. Medicamentos con ensayos pediátricos controlados, indicación concreta y reseña en la ficha técnica de la posología para los intervalos de edad (peso o superficie corporal), con formulación pediátrica y a la venta en las farmacias comunitarias.
2. Fármacos para uso pediátrico suministrados por Medicamentos Extranjeros (ME). Fármacos no comercializados en España y sin especialidad farmacéutica con igual composición, forma farmacéutica o dosificación. Requiere rellenar impresos oficiales justificando la necesidad para el paciente y se dispensa por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

3. Fármacos de uso compasivo. Fármaco necesario para un niño con indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas. El pediatra, bajo su responsabilidad, considera indispensable su utilización.
4. Fármacos utilizados fuera de indicaciones de ficha técnica (FT). Fármacos *off-label*: uso clínico de medicamentos en indicaciones no recogidas en FT, pero con suficiente aval científico, eficacia y seguridad claramente contrastadas. Escenarios de uso:
 - Medicamentos aprobados en niños con diferente dosis o intervalos de lo recomendado en FT.
 - Medicamentos aprobados en niños con indicación clínica diferente de la autorizada.
 - Medicamentos aprobados en niños con edad o peso distintos de la indicación actual.
 - Medicamentos aprobados para administrar por vía diferente de la autorizada en FT.
5. Fármacos no autorizados en niños: unlicensed.
 - Medicamentos aprobados para adultos, pero contraindicados explícitamente para niños.
 - Medicamentos sin ninguna información para niños en FT.
 - Medicamentos que han modificado la forma farmacéutica para poder administrarlos al niño: fórmulas magistrales para un paciente individualizado, preparadas por farmacéutico, con prescripción facultativa detallada, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario.
6. Fármacos sin FT. Sustancias con información en guías farmacológicas o de práctica clínica con enorme experiencia y difusión, sin FT disponible en organismos oficiales.
7. Fármacos huérfanos. Sustancias para prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades raras o enfermedades graves comunes posiblemente no comercializadas por falta de perspectivas de venta (pp. 381-382).

Porcentajes off-label y unlicensed en las publicaciones

Las publicaciones nos muestran en sus resultados porcentajes muy altos de fármacos en condiciones off-label (OL) y unlicensed (UL) en neonatos:

- Pandolfini & Bonati (2005) tras revisar 30 estudios desde 1985 a 2004, afirman que en los hospitales neonatales oscilan entre el 80-97%. Con mayores tasas en los bebés prematuros.
- López, Cabañas, Oliveras & Clemente (2005) estudian durante 2 meses una UCI neonatal de España, obteniendo los siguientes resultados: 50% fármacos OL, 13% fármacos UL y 37% con licencia.
- Blanco *et al.* (2014) estudian la población de UCI pediátrica y neonatal durante 5 meses en España, obteniendo: 52% de uso OL y 5% de uso UL.
- Laforgia *et al.* (2014) realizan un estudio multicéntrico (8 unidades de cuidados intensivos neonatales) en Italia durante un mes: 46,5% de uso OL y 11,4% de uso UL.
- Kieran, O'Callaghan & O'Donnell (2014), estudio prospectivo de 2 meses de duración en una UCI neonatal en Irlanda: 39% de uso OL, 13% de uso UL y 42% de uso con licencia.
- Riou *et al.* (2015) estudian durante un año dos unidades de cuidados intensivos neonatales en Francia: 59,5% de uso OL, 5,2% de uso UL y 35,2% de uso de fármacos con licencia.
- Sales *et al.* (2016), estudio retrospectivo de 6 meses de duración en una UCI neonatal de Brasil: 78,7% de uso OL, 2% de uso UL y el 19,1% de uso con licencia.
- Cuzzolin & Agostino (2016) realizan su trabajo en 107 unidades de cuidados intensivos neonatales italianas durante un día: 59% de uso OL y 14,5% de uso UL.

Estas cifras altas que nos muestran los autores nos hacen compartir las palabras de Piñeiro *et al.* (2014): "... el uso off-label implica excepción a la norma, pero no uso infrecuente" (p. 17).

El hecho de administrar en los niños fármacos de forma adaptada, modificada o diferente de aquella para la que realmente han sido comercializados, crea inquietud en los padres (o representantes legales), en los profesionales sanitarios

y en los políticos. Incluso, compartimos que “las dificultades en el desarrollo de formulaciones apropiadas para neonatos también son motivo de preocupación para las compañías farmacéuticas” (Cuzzolin, 2014, p.2). El desarrollo legislativo tanto en EE.UU. como en Europa ha perseguido la disminución de estas cifras.

Justificación del uso fuera de ficha técnica

El uso fuera de ficha técnica de medicamentos en niños es correcto (Piñeiro *et al.*, 2014, p 20; Pandolfini & Bonati, 2005, p. 555; Blanco *et al.*, 2014, p. 2; Cuzzolini & Agostino, 2016, p. 117). No implica un uso indebido, ilegal, contraindicado o en investigación (AAP, 2014, p. 563). Es legal, pero queda fuera de las garantías de las Agencias del medicamento y en caso de reclamación, fuera de la responsabilidad de las compañías farmacéuticas (Piñeiro *et al.*, 2014, p. 21). Significa que la evidencia y evaluaciones requeridas por las autoridades sanitarias no están disponibles o no son suficientes y, por tanto, no pueden venir reflejadas en la ficha técnica (Blanco *et al.*, 2014, p. 2).

Sin embargo, con frecuencia representan la terapia más racional e incluso la mejor, basada en la evidencia y en las guías de práctica clínica actuales (Blanco *et al.*, 2014, p. 5). Como afirma la Academia Americana de Pediatría (2014): la toma de decisiones terapéuticas debe guiarse por la mejor evidencia disponible y la importancia del beneficio de cada paciente (p. 565).

Esta situación que vivimos actualmente no es un asunto reciente, como dicen Mason, Pirmohamed & Nunn (2012), la necesidad de utilizar medicamentos off-label y unlicensed en los niños es una consecuencia de cómo, históricamente, los medicamentos han sido desarrollados y regulados (p. 21). La realidad del día a día en los hospitales pediátricos es que “la mayoría de medicamentos están fuera de patente, aunque han estado en uso durante muchos años” (Giacoia *et al.*, 2012, p. 21), o que están “respaldados por una larga experiencia clínica” (Cuzzolini & Agostino, 2016, p. 117). Además, la evidencia de alta calidad es la clave para determinar si el uso de medicamentos off-label es racional (Zhang *et al.*, 2013, p. 17). Aunque hay diversos estudios que han demostrado que estas prescripciones son un factor de riesgo para desarrollar reacciones adversas a medicamentos (RAM), errores de medicación y la posibilidad de fallo terapéutico (Blanco *et al.*, 2014, p. 3). Es una afirmación que leemos en numerosos artículos (Laforgia *et al.*, 2014,

p. 57; Carnovale *et al.*, 2014, p. S6; Lindell *et al.*, 2014, p. 144; García, Fuentes, Manrique & Fernández, 2016, p. 2.; Cuzzolin & Agostino, 2016, p. 117). Incluso, Haslund, Mathiasen, Christensen & Holst (2014) en Dinamarca, estudiaron todas las salas de pediatría durante un año, y afirmaron que los acontecimientos adversos son más graves y frecuentes (pp. 445-446). Por tanto, sorprende leer la publicación de Mason *et al.* (2012) donde dicen que la asociación entre uso off-label/unlicensed y reacción adversa “todavía no está clara” (p. 27) después de realizar una revisión de la literatura desde 1950 hasta 2011.

Ante esta realidad podemos entender la preocupación gubernamental que motivó el desarrollo legislativo de principios del siglo XXI, tanto en la Unión Europea como en EE.UU. Dichos documentos legales centran sus aportaciones en fomentar los esfuerzos de las empresas farmacéuticas y motivar a los profesionales a investigar y mantenerse legislativamente actualizados; aunque, a día de hoy, se requiere seguir trabajando en esta dirección. Debe promoverse activamente la investigación clínica pediátrica y motivar a las empresas farmacéuticas para que perfeccionen la información de los medicamentos pediátricos (Zhang *et al.*, 2013, p. 15). El proceso de mejora es arduo ya que este tipo de estudios tienen numerosas barreras, que en el caso de los recién nacidos pueden ser:

El coste de realización de los estudios, las dificultades para el diseño de los ensayos, el tiempo necesario para completar los períodos de estudio contemplados en los protocolos para niños, muy superiores a los de los adultos, los largos procesos de aprobación, los complejos y específicos aspectos éticos; y, por último, lograr la obtención de un consentimiento que contemple el balance beneficio/riesgo (García *et al.*, 2016, p. 2).

Los ensayos clínicos tienen su regulación específica, diferente del resto de estudios que se realizan en las ciencias biomédicas. Para tratar este tema en profundidad sería necesario un capítulo completo, ajeno a los contenidos que nos ocupan.

Aspectos legales

En España

Los usos fuera de ficha técnica vienen recogidos desde el año 2009 en el Real Decreto 1015/2009 sobre Disponibilidad de Medicamentos en Situaciones Espe-

ciales. Éste, facilita administrativamente su empleo cuando vienen respaldados por guías de práctica clínica o algún tipo de evidencia científica, y clarifica las responsabilidades al respecto (Blanco *et al.*, 2014, p. 7).

Dicho documento legal dedica su Capítulo III al Acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas (RD 1015/2009, 2009, pp. 60909-60910). Especifica en dos puntos diferentes del mismo las indicaciones que debe seguir el médico responsable del paciente (artículo 13.1 y artículo 15): debe justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento, está obligado a informar al paciente [o representante legal, en su caso] en términos comprensibles, de la naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos; y finalmente, obtener su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre (RD 1015/2009, 2009, pp. 60909-60910).

Por tanto, el consentimiento podrá ser verbal, siempre y cuando, no “suponga riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente” (Ley 41/2002, 2002, p. 40128), en caso contrario, tendrá que solicitarse por escrito.

El RD 1015/2009 sufre la modificación del artículo 11.1.c) por el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia en medicamentos de uso humano, modificación no relacionada directamente con el tema que nos ocupa.

En Estados Unidos

Desde la publicación en 2002 de la declaración de la American Academy of Pediatrics on the off-label use of drugs (American Academy of Pediatrics, 2002), ha aumentado sustancialmente el número de fármacos aprobados por la US Food and Drug Administration (FDA) con indicación pediátrica y etiquetado ampliado que informa sobre el uso de drogas en pacientes pediátricos (por ejemplo, datos farmacocinéticos/farmacodinámicos, datos de seguridad) (American Academy of Pediatrics, 2014, p. 563).

La FDA presentó su Informe de Estado ante el Congreso estadounidense en julio de 2016 (FDA, 2016), donde comunicó la siguiente información:

- Con la Ley de Mejor Farmacéutica para la Infancia (BPCA) de 2002, modificada en 2007, y la Ley de Equidad en Investigación Pediátrica (PREA) de 2003, modificada en 2007, hemos hecho progresos significativos en cuanto al

número, rapidez y finalización con éxito de estudios de fármacos en poblaciones pediátricas (p. i).

- De los más de 600 cambios de etiquetado con información pediátrica específica hechos en los últimos 19 años, 149 fueron completados desde la entrada en vigor de la ley FDASIA (The Food and Drug Administration Safety and Innovation Act, 2012) (p. 1).
- La Oficina de Terapéutica Pediátrica (OTP) está trabajando con expertos científicos en diversos centros de la FDA para coordinar las conferencias mensuales entre colegas pediátricos de Europa, Japón, Canadá y Australia. Esta colaboración se denomina “Grupo Pediátrico” (p. 13).
- En la reautorización de la BPCA en 2012, el Congreso incluyó específicamente a los recién nacidos como población en la que se debería fomentar los estudios (p. 18).
- En 2012, la Agencia constituyó un Subcomité Neonatal del Comité Asesor Pediátrico (PAC) (p. 18).
- Además, al amparo de la FDASIA, la FDA se vio obligada a contratar un neonatólogo y hacer que éste fuera miembro del Comité de Revisión Pediátrica (PeRC). Esto se logró en el otoño de 2015 (p. 18).
- Este informe comenta lo que ha supuesto para el tema que nos ocupa el desarrollo legislativo norteamericano, aportando las siguientes afirmaciones:
 - BPCA y PREA han logrado mejorar la información sobre usos pediátricos de medicamentos y productos biológicos aprobados (p. 24).
 - Permitió un enfoque integral e integrado para el desarrollo de fármacos pediátricos (p. 24).
 - El desarrollo de una red mundial de ensayos clínicos pediátricos que aproveche los esfuerzos existentes (p. 25).
 - Una mayor transparencia de las reuniones de colaboración existentes entre la FDA y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) (p. 25).

En la Unión Europea

Se promulgó en 2007 el Reglamento N° 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de diciembre de 2006 sobre medicamentos para uso pediátrico (CMED-AEP, 2016).

Con la intención de mejorar la calidad de los ensayos clínicos pediátricos y facilitar la disponibilidad de información en las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en niños (Piñeiro *et al.*, 2014, p. 20). Y así, reducir la necesidad de uso off-label en la farmacoterapia pediátrica y mejorar la información disponible para los prescriptores y las familias (Lindell *et al.*, 2014, p. 144).

Dicho reglamento sufrió modificaciones posteriores: los artículos 20, 49 y 51 por Reglamento 1902/2006, de 20 de diciembre (Ref. DOUE-L-2006-82669). Se deroga el artículo 52 por Reglamento 469/2009, de 6 de mayo (DOUE n° 378, 2006).

La Agencia Europea del Medicamento [en Europa] es el marco legal para establecer y exigir la normativa de regulación de dichos fármacos y del nuevo reglamento pediátrico. Crea normas para la industria farmacéutica en el desarrollo de fármacos para niños de obligado cumplimiento (Medina *et al.*, 2008, p. 383). En su seno se crea el “Comité Pediátrico”, esencial para el éxito del nuevo Reglamento (Dempsey & Connolly, 2014, p. 234).

El Comité Pediátrico de la EMA está compuesto por aproximadamente 60 miembros: cinco miembros y sus suplentes del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA, un miembro y un suplente de cada Estado miembro de la Unión Europea, tres miembros de asociaciones de pacientes y tres miembros en representación de los profesionales de la salud (Dempsey & Connolly, 2014, p. 234).

Las funciones del Comité Pediátrico (artículo 6 del Reglamento), son:

- a) Evaluar el contenido de todo plan de investigación pediátrica (PIP) de un medicamento que se le presente a la Agencia y emitir un dictamen al respecto.
- b) Evaluar las dispensas y aplazamientos y emitir un dictamen.
- c) Evaluar la conformidad de la solicitud de autorización de comercialización con el correspondiente plan de investigación pediátrica aprobado y emitir un dictamen.
- d) Evaluar cualquier dato procedente de un plan de investigación pediátrica aprobado y emitir un dictamen sobre la calidad, seguridad o eficacia del medicamento para su empleo en pediatría.
- e) Apoyar y asesorar a la Agencia para el establecimiento de una red europea.
- f) Prestar asistencia científica en la elaboración de todo documento relacionado con el cumplimiento de los objetivos del presente Reglamento.

- g) Asesorar sobre cualquier cuestión relacionada con los medicamentos para uso en la población pediátrica, a petición de la Comisión o del Director Ejecutivo de la Agencia.
- h) Establecer un inventario específico de necesidades de medicamentos para uso en la población pediátrica y actualizarlo periódicamente.
- i) Asesorar a la Agencia y a la Comisión en lo que respecta a la comunicación de las disposiciones existentes para realizar investigaciones de medicamentos para uso en la población pediátrica.

Reglamento (CE) n° 1901/2006, 2007

Su objetivo es mejorar la salud de los niños de Europa mediante: 1. el aumento de la investigación de alta calidad en el ámbito de los medicamentos para niños, 2. la promoción del desarrollo y la autorización de dichos medicamentos a nivel de la Unión Europea, y 3. la mejora de la información sobre los medicamentos destinados a los niños (Dempsey & Connolly, 2014, p. 234; Haslund *et al.*, 2014, p. 445; García *et al.*, 2016, pp. 6-7).

Además, el Reglamento N° 1901/2006 establece en su Capítulo 3 el Plan de Investigación Pediátrica (PIP) y lo describe en el artículo 15. Tiene como objetivo obtener datos relevantes a través de ensayos clínicos sin someter a los niños a ensayos innecesarios con el fin de apoyar la autorización de comercialización (Haslund-Krog *et al.*, 2014, p. 446).

Cuzzolini & Agostino (2016, p. 120) afirman que este reglamento europeo poco ha cambiado en lo que respecta a la población neonatal, con sólo una cuarta parte de los Planes de Investigación Pediátricos (PIP) dirigidos a los recién nacidos [del total de planes presentados] y muy pocos cambios de etiquetado específicos para la población neonatal.

No basta con hacer investigación, es necesario que se plasme en las prácticas clínicas. Haslund *et al.* (2014) trabajaron con el objetivo de describir hasta qué punto la regulación ha satisfecho las necesidades terapéuticas de los niños y concluyen que “debe ser de interés mutuo para los médicos, así como para las autoridades, garantizar que los resultados de los PIP se adopten en la práctica clínica” (p. 451).

Finalmente, dentro del contexto europeo encontramos el llamado “7° Programa Marco de Investigación, Desarrollo Tecnológico e Innovación” que ha sido el

principal instrumento legal y económico para financiar la investigación comunitaria durante el período 2007-2013 (ESHORIZONTE 2020, 2016).

Éste ha facilitado el establecimiento de consorcios cuyo objetivo último es responder a importantes cuestiones clínicas relacionadas con medicamentos comúnmente usados “off-label” en niños (Dempsey & Connolly, 2014, p. 235). De él partió la estrategia de la red de excelencia TEDDY, descrita anteriormente.

Actualmente está en marcha el 8º Programa Marco, dotado con 80.000 millones de euros que se repartirán durante un período de 7 años (2014-2020). Los pilares básicos de Horizonte 2020 [así lo denomina la Comisión Europea] son “Ciencia excelente”, “Liderazgo industrial” y “Retos de la sociedad” (Comisión Europea, 2014, p. 5-7).

Ética aplicada

La administración de fármacos fuera de ficha técnica en la población neonatal plantea múltiples desafíos éticos. La preocupación por dichos aspectos éticos en la prescripción pediátrica no es paralela al reciente desarrollo legislativo, surge mucho antes. Así lo constata una publicación con gran impacto de la Academia Americana de Pediatría: las “Guías y conductas éticas para el estudio y evaluación de fármacos en la población pediátrica” en febrero de 1995 (Giglio & Malazowski, 2004, p. 122).

El tratamiento del tema desde un punto de vista ético tiene que estar basado en los cuatro principios básicos de la Bioética: justicia, autonomía, beneficencia y no maleficencia.

- Desde el *principio de Justicia*: el acceso al tratamiento farmacológico en los niños debe caracterizarse, cada día más, por presentar menos desigualdades con respecto al adulto.

Debe continuarse el camino ya iniciado e intentar disminuir los usos off-label y unlicensed. Aunar esfuerzos para que, en un futuro, la ficha técnica del mayor número posible de fármacos incluya: la indicación pediátrica específica, el intervalo de edad, la dosis ajustada (peso o superficie corporal) y la formulación pediátrica detallada.

Esto exige un gran esfuerzo de todas las partes implicadas (profesionales, gobiernos y empresas farmacéuticas), concretamente con los niños más pe-

queños. Los neonatos son una población difícil de estudiar debido a la falta de datos para identificar parámetros apropiados y la imposibilidad de extrapolar la eficacia de los adultos debido a que las enfermedades son diferentes (FDA, 2016, p. 12).

- Desde el *principio de Autonomía*: el respeto del principio moral de autonomía del paciente es el fundamento del consentimiento informado. El médico tiene la exigencia legal, en España, de obtener el consentimiento de los representantes legales para el uso de fármacos fuera de ficha técnica en los niños.

En el caso off-label y unlicensed, los padres o tutores legales con capacidad para actuar deben recibir del médico una información completa (con opción a resolver dudas), comprenderla y actuar voluntariamente cuando aceptan la intervención (Beauchamp, T. L. & Childress, J. F., 2002, p. 137; Sánchez-Caro & Abellán, 2003, p. 48). Dicho consentimiento puede ser verbal y debidamente registrado en la historia clínica del niño, por norma general. La ley exige un consentimiento por escrito en los casos que la intervención “suponga riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente” (Ley 41/2002, 2002, p. 40128).

- Desde el *principio de Beneficencia*: todos los profesionales que hacen posible que un niño reciba un medicamento: pediatras (que prescriben), enfermeros (que administran), farmacéuticos (que manipulan), empresas farmacéuticas (que comercializan) e investigadores (que realizan estudios); siempre deben perseguir el mayor interés del paciente con sus actos.

El uso off-label y/o unlicensed de un fármaco en pediatría no es ilegal ni incorrecto, el pediatra lo prescribe bajo su responsabilidad, avalado por la mejor evidencia científica disponible y persiguiendo proporcionar un recurso positivo para el paciente.

Como hemos comentado anteriormente, la evidencia científica de calidad es la mejor herramienta para la utilización segura y legal de los fármacos en niños. La FDA anima a los patrocinadores de los productos a realizar estudios apropiados para recién nacidos, con suficiente seguridad e información y que proporcionen resultados con una conducta ética segura (FDA, 2016, p. 18).

Por tanto, el principio ético fundamental que guía la investigación pediátrica es que cualquier niño sólo debe estar inscrito en una investigación

cuando sea absolutamente necesario responder a una pregunta científica importante sobre la salud y bienestar de los niños (Baer & Nelson, 2006, p. 1400).

- Desde el *principio de No maleficencia*: consideramos una obligación moral, un imperativo ético hacia los pacientes, mantener los conocimientos al día a través de fuentes científicas independientes y fiables (González & Acuña, 2016, p. 61).

Mantener una formación obsoleta y desconocer las normas jurídicas que rigen los actos sanitarios, pueden llevar a los profesionales a actuar con dejadez y pasividad, produciendo perjuicio al paciente.

Se ha documentado el mayor riesgo de reacciones adversas en los usos fuera de ficha técnica, por tanto, sería de gran ayuda “habituarse al pediatra a consultar páginas que aportan información: ficha técnica, fármacos disponibles en la Agencia Española del Medicamento y en Europa (Agencia Europea de Medicamento) y facilitar informaciones complementarias a través de TEDDY” (Medina, 2008, p. 381).

Además de incorporar a sus prácticas diarias la teoría del consentimiento informado, ya que “... no se solicita consentimiento [a los padres] cuando se administran a los niños medicamentos que no han sido estudiados en dicha población de pacientes” (Kieran *et al.*, 2014, p. e141).

Conclusiones

El uso de fármacos off-label y unlicensed en pediatría, como ya hemos comentado, es legal y está regulado, tanto en la legislación nacional como internacional. Sin embargo, las iniciativas propuestas por la FDA y la EMA en 2007 avanzan despacio, sobre todo en lo referente a los neonatos. Por ejemplo, TEDDY ha propuesto a la Agencia Europea del Medicamento los fármacos en los que urge la investigación y ha enfatizado que para ello es fundamental el soporte económico a través de los diferentes gobiernos, agencias nacionales reguladoras y compañías farmacéuticas (Mellado *et al.*, 2012, p. 110).

Unas normas jurídicas innovadoras sin el correspondiente esfuerzo económico, no son capaces de proporcionar el cambio necesario para una disminución real de los usos fuera de ficha técnica en los niños. Por tanto, requiere un esfuerzo bidireccional, gubernamental, por una parte, y de las empresas farmacéuticas, por otra.

También es importante la comunicación entre el equipo como canal de transmisión de información actualizada. Para que los avances obtenidos lleguen a las prácticas sanitarias se les tendría que dar la máxima difusión, no sólo en canales para expertos, sino que “se debería alentar a los periódicos a publicar los resultados de todas las investigaciones bien diseñadas, incluidos los estudios negativos (American Academy of Pediatrics, 2014, p. 566). Como afirman González & Acuña (2016), es deseable la buena comunicación y colaboración entre los profesionales que tratan a un mismo paciente, pues el objetivo común debe ser aportarle el mayor beneficio (p. 62).

En conclusión, la situación del neonato es muy vulnerable. A pesar de estar basado en la mejor evidencia disponible y prácticas clínicas documentadas, el uso fuera de ficha técnica resulta inseguro para el neonato porque lo predispone a un mayor riesgo de reacciones adversas. Es una práctica con riesgos para el niño, fruto del juicio profesional del pediatra que la prescribe, quien asume la responsabilidad derivada de su decisión (previo consentimiento de los padres que debe quedar registrado en la historia clínica). Entendemos que el avance en este campo es complicado, ya que la única manera de hacer más segura la administración de fármacos es la realización de ensayos clínicos sin riesgos para los neonatos participantes.

Bibliografía

- American Academy of Pediatrics Committee of Drugs (2002, July). Uses of Drugs Not Described in the Package Insert (Off-Label Uses). *Pediatrics*, 110(1). En PubMed: 12093968. Recuperado de: <http://pediatrics.aappublications.org/content/110/1/181.full>
- American Academy of Pediatrics Committee of Drugs (2014, March). Policy Statement. Off-Label Use of Drugs in Children. *Pediatrics*, 133(3). doi:10.1542/peds.2013-4060. Recuperado de: <http://pediatrics.aappublications.org/content/133/3/563>
- Baer, G. R. & Nelson, R. M. (2006). Ethical challenges in neonatal research: summary report of the ethics group of the newborn drug development initiative. *Clinical therapeutics*, 28(9), pp. 1399-1407. doi:10.1016/j.clinthera.2006.09.008

- Básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Ley 41/2002 de 14 de noviembre. Boletín Oficial del Estado, Madrid, España, *BOE*, nº 274, (15-11-2002), pp. 40126-132. Recuperado de: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2002-22188
- Beauchamp, T. L. & Childress, J. F. (2002). *Principios de ética biomédica* (Traducción: Teresa Gracia García-Miguel). Barcelona, España: Masson.
- Blanco-Reina, E., Medina-Claros, A. F., Vega-Jiménez, M. A., Ocaña-Riola, R., Márquez-Romero, E. I., & Ruiz-Extremera, Á. (2014). Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: estudio de las prescripciones off-label. *Medicina Intensiva*, 40(1), pp. 1-8. doi: 10.1016/j.medin.2014.11.007. Recuperado de: <http://www.medintensiva.org/es/utilizacion-farmacos-ninos-cuidados-intensivos/articulo/S0210569114002617/>
- Carnovale, C., Brusadelli, T., Zuccotti, G., Beretta, S., Sullo, M. G., Capuano, A. & Laterza, M. (2014). The importance of monitoring adverse drug reactions in pediatric patients: the results of a national surveillance program in Italy. *Expert Opin Drug Saf*, 13(sup1), pp. S1-S8. doi: 10.1517/14740338.2014.928692
- Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría (CMED-AEP) (2016). Fines y objetivos. Madrid. Recuperado de: <http://www.aeped.es/comite-medicamentos/finalidad-y-objetivos>
- Consorzio per Valutazioni Biologiche e Farmacologiche (2016). TEDDY NETWORK. European Network of Excellence for Paediatric Clinical Research. Italy. Recuperado de: <http://www.teddynetwork.net>
- Cuzzolin, L. (2014). Off-label drug in the newborn. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*, 3(2), pp. 1-8. Recuperado de: <http://www.jpnm.com/index.php/jpnm/article/view/030224>
- Cuzzolin, L. & Agostino, R. (2016). Off-label and unlicensed drug treatments in Neonatal Intensive Care Units: an Italian multicentre study. *European journal of clinical pharmacology*, 72(1), pp. 117-123. doi: 10.1007/s00228-015-1962-4
- Dempsey, E. M. & Connolly, K. (2014). Who are the PDCO? *Eur J Pediatr*, 173, pp. 233-235. doi 10.1007/s00431-013-2096-2
- Dirección General de Investigación e Innovación. Comisión Europea (2014). Horizon 2020 en breve. El Programa Marco de Investigación e Innovación de la

- Unión Europea, Bruselas. Recuperado de: https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/sites/horizon2020/files/H2020_ES_KI0213413ESN.pdf
- ESHORIZONTE 2020. Portal español del Programa Marco de Investigación e Innovación de la Unión Europea (2016). 7º Programa Marco, Madrid. Recuperado de: <http://www.eshorizonte2020.es/mas-europa/71-programa-marco>
- Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA). Public Law 112-144. Authenticated U.S. Government Information GPO. 09-07-2012. Recuperado de: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-112publ144/pdf/PLAW-112publ144.pdf>
- García-López, I., Fuentes-Ríos, J. E., Manrique-Rodríguez, S., & Fernández-Llamazares, C. M. (2016, abril). Utilización de medicamentos en condiciones off-label y unlicensed: resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr (Barc)*. Recuperado de: https://www.researchgate.net/publication/301318812_Utilizacion_de_medicamentos_en_condiciones_off-label_y_unlicensed_resultados_de_un_estudio_piloto_realizado_en_una_unidad_de_cuidados_intensivos_pediatricos
- Giacoaia, G. P., Taylor-Zapata, P., & Zajicek, A. (2012). Drug studies in newborns: a therapeutic imperative. *Clin Perinatol*, 39(1), pp. 11-23. doi: 10.1016/j.clp.2011.12.016. Recuperado de: <http://www.gfloresh.gratishosting.cl/Farmacos/ClinicsPerinatolgyMarzo2012/Giacoaia.estudioFarmacos..pdf?i=1>
- Giglio, N. D. & Malozowski, S. (2004). Prescripciones fuera de prospecto. *Arch Argent Pediatr*, 102(2), pp. 121-124. Recuperado de: http://201.216.215.171/sap.org.ar/staticfiles/archivos/2004/arch04_2/%20A2.121-124.Giglio.pdf
- González, C. M. & Acuña, J. B. (2016). Prescripción off-label inducida. Responsabilidad ¿compartida? *Pediatría Atención Primaria*, 18(69), pp. 59-63. Recuperado de: http://www.pap.es/files/1116-2071-pdf/08_Prescripcion_offlabel.pdf
- Haslund-Krog, S., Mathiasen, R., Christensen, H. R., & Holst, H. (2014). The impact of legislation on drug substances used off-label in paediatric wards - a nationwide study. *European journal of clinical pharmacology*, 70(4), pp. 445-452. doi: 10.1007/s00228-013-1626-1
- Joret-Descout, P., Prot-Labarthe, S., Brion, F., Bataille, J., Hartmann, J. F., & Bourdon, O. (2015, Dec.). Off-label and unlicensed utilization of medicines in a French paediatric hospital. *Int J Clin Pharm*, 37(6), pp. 1222-7. doi: 10.1007/s11096-015-0191-3

- Kieran, E. A., O'Callaghan, N., & O'Donnell, C. P. (2014, Apr). Unlicensed and off-label drug use in an Irish neonatal intensive care unit: a prospective cohort study. *Acta Paediatr*, 103(4), e139-42. doi: 10.1111/apa.12541
- Laforgia, N., Nuccio, M. M., Schettini, F., Dell'Aera, M., Gasbaro, A. R., Dell'Erba, A., & Solarino, B. (2014). Off-label and unlicensed drug use among neonatal intensive care units in Southern Italy. *Pediatrics International*, 56(1), 57-59. doi: 10.1111/ped.12190
- Lindell-Osuagwu, L., Hakkarainen, M., Sepponen, K., Vainio, K., Naaranlahti, T. & Kokki, H. (2014, Apr). *J Clin Pharm Ther*, 39(2), pp. 144-53. doi: 10.1111/jcpt.12119
- López Martínez, R., Cabañas Poy, M. J., Oliveras Arenas, M., & Clemente Bautista, S. (2005). Utilización de medicamentos en una UCI neonatal: estudio prospectivo. *Farm Hosp*, 29(1), pp. 26-9. doi: 10.1016/S1130-6343(05)73632-1. Recuperado de: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-utilizacion-medicamentos-una-uci-neonatal-13118436>
- Mason, J., Pirmohamed, M., & Nunn, T. (2012). Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*, 68(1), pp. 21-28. doi: 10.1007/s00228-011-1097-1
- Medina-Claros, A. F., Mellado-Peña, M. J. y Baquero-Artigao, F. (2008). Bases para el uso clínico de fármacos para niños. Situación actual de uso de fármacos pediátricos en España. *An Pediatr Contin*, 6(6), pp. 380-4.
- Mellado Peña, M. J., Piñeiro Pérez, R., Medina Claros, A. F. y Ceci, A. (2012). Utilidad, implementación e impacto de la red TEDDY en Europa. *Farm Hosp*, 36(2), pp. 109-10. doi: 10.1016/j.farma.2011.01.004
- Nasr, V. G., & Davis, J. M. (2015). Anesthetic use in newborn infants: the urgent need for rigorous evaluation. *Pediatric research*, 78(1), pp. 2-6. doi:10.1038/pr.2015.58. Recuperado de: <http://www.nature.com/pr/journal/v78/n1/pdf/pr201558a.pdf>
- Pandolfini, C. & Bonati, M. (2005). A literature review on off-label drug use in children. *European journal of pediatrics*, 164(9), pp. 552-558. doi: 10.1007/s00431-005-1698-8
- Piñeiro Pérez, R., Ruíz Antorán, M. B., Avendaño Solá, C., Román Riechmann, E., Cabrera García, L., Cilleruelo Ortega, M. J., y Mellado Peña, M. J. (2014, Julio). Conocimiento sobre el uso de fármacos off-label en Pediatría. Resultados

- de una encuesta pediátrica nacional 2012-2013 (estudio OL-PED). *An Pediatr (Barc)*, 81(1), pp. 16-21.
- Por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio. Boletín Oficial del Estado, Madrid, España, 20-07-2009. B.O.E. nº 174, pp. 60904-60913. Recuperado de: <https://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>
- Reglamento (CE) nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) nº 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004. Boletín Oficial del Estado, Madrid, España. Diario Oficial de la Unión Europea, L 378 (Ref. DOUE-L-2006-82668), 27-12-2006, pp. 1-19. Recuperado de: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2006-82668>
- Riou, S., Plaisant, F., Maucort-Boulch, D., Kassai, B., Claris, O., & Nguyen, K. (2015). Unlicensed and off-label drug use: a prospective study in French NICU. *Acta Paediatrica*, 104(5), pp. e228-e231. doi: 10.1111/apa.12924
- Sales de Souza, A., Barbosa dos Santos, D., Carlos Rey, L., Garruti Medeiros, M., Gonçalves Vieira, M., & Luna Coelho, H. L. (2016). Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive study. *BMC Pediatrics*, 16(1), pp. 1-10. doi: 10.1186/s12887-016-0551-8. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4722776/>
- Sánchez-Caro, J. & Abellán, F. (2003). *Derechos y deberes de los pacientes. Ley 41/2002 de 14 de noviembre; consentimiento informado, historia clínica, intimidad e instrucciones previas*. Granada, España: Comares.
- US Food and Drugs Administration (FDA) (2016, July). Status Report to Congress. Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act. Recuperado de: <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/PediatricTherapeuticsResearch/UCM509815.pdf>
- Zhang, L., Li, Y., Liu, Y., Zeng, L., Hu, D., Huang, L., Chen, M., Lv, J., & Yang, C. (2013). Pediatric off-label drug use in China: risk factors and management strategies. *J Evid Based Med*, 6(1), pp. 4-18. doi: 10.1111/jebm.12017. Recuperado de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jebm.12017/epdf>

El acceso a los medicamentos en las enfermedades raras

Reflexión ética y jurídica en la toma de decisiones

Pablo Viguera Paredes*

Planteamiento

Definimos enfermedad rara (o huérfana, o poco frecuente) como aquella asociada a una baja prevalencia, y que varía en función de la zona geográfica de la que hablemos. Como han señalado Novoa y Cabello¹, la frecuencia depende de la época y el lugar, y en consecuencia, en algunos territorios o etapas la patología podrá tener la consideración de rara y otras de común, como ocurre por ejemplo con el Chagas, la borreliosis de Lyme, el cólera o la peste.

Esta calificación cuantitativa del concepto hace que en la Unión Europea² se haya considerado como enfermedad rara aquella que “no afecta a más de 5 personas de cada 10.000”³ (lo que supone 1 cada 2.000 personas), estableciendo una variabilidad de entre 5.000 y 8.000 enfermedades raras y una afección poten-

* Jefe de Servicio de Asesoría Jurídica. Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca”. Profesor Asociado de la Universidad de Murcia. Doctor por la Universidad de Murcia.

1 Novoa, F., Cabello, J. F. Ética de la equidad y justicia en el acceso al diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de los pacientes con enfermedades raras. *Rev. Med. Clin. Condes*, 2015; 26(4), pp. 527-532.

2 Comunicación 679 final (2008) de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y social europeo y al comité de las regiones. Las enfermedades raras: un reto para Europa (11 de noviembre de 2008).

3 El Reglamento (UE) n° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. Diario Oficial de la Unión Europea, L 158/1, (27 de mayo de 2014) hace referencia

cial de 29.000.000 de personas sobre una población total de 507.000.000, lo que implica que en España podamos hablar de aproximadamente unos 3.000.000 de pacientes. En Estados Unidos, se considera enfermedad rara, según el Departamento de Salud⁴, aquella que afecta a menos de 200.000 personas (lo que implica 1 cada 1.500 personas), es decir, un total de 25.000.000 de pacientes en ese país. En Japón, según Shafie *et al.* se habla de 1 persona afectada cada 2.500⁵, y en todo el mundo se podría concluir que existirían unos 400 millones de personas aquejadas por alguna enfermedad rara, es decir, 1 persona de cada 15. Barajamos, en consecuencia, números aproximados y no exactos, dependiendo como hemos indicado, del lugar y el momento concreto, pero dichos guarismos nos ofrecen una idea cercana de la magnitud del problema a nivel global. Son miles de enfermedades que individualmente afectan a pocas personas pero que globalmente suponen una cantidad nada despreciable.

Desde el punto de vista de su contenido, es frecuente que las enfermedades raras tengan características comunes. La Comisión Europea⁶ señala que la mayoría de ella son enfermedades genéticas, cánceres poco frecuentes, enfermedades autoinmunes, malformaciones congénitas y enfermedades tóxicas e infecciosas.

Según cita el estudio ENSERio⁷, el “informe de la ponencia de estudio encargada de analizar la especial situación de los pacientes con enfermedades raras y, especialmente, las medidas sanitarias, educativas y sociales que contribuyan a un adecuado tratamiento de los enfermos y de sus condiciones de vida” del Senado español, establece como conclusiones que las enfermedades raras son enfermedades mal conocidas. En general, son enfermedades hereditarias que se inician en la edad pediátrica, con carácter crónico, muchas veces progresivo, y con frecuencia

al concepto de enfermedad ultra-rara, en aquéllos supuestos en los que afecta a una persona cada 50.000.

4 <https://rarediseases.info.nih.gov>

5 Shafie, A., Chaiyakunapruk, N., Supian, A., Lim, J., Zafra, M., Azmi Ahmad Hassali, M. State of rare disease management in Southeast Asia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2016, 11, p. 107. doi: 10.1186/s13023-016-0460-9

6 *Op. cit.*

7 Federación Española sobre Enfermedades Raras. Estudio sobre situación de Necesidades Socio Sanitarias de las Personas con Enfermedades Raras en España (2009).

se acompañan de deficiencias psicomotoras. Requieren estudios genéticos muy especializados y necesitan seguimiento multidisciplinar y coordinación entre centros y servicios. Son patologías que tienen escasa rentabilidad para el Sistema Nacional de Salud, por lo que existe escasa disponibilidad de medicamentos por baja rentabilidad para la industria. Además, necesitan especiales necesidades de cuidado, rehabilitación y apoyo familiar. Por otra parte, existe un desconocimiento y desinformación de los profesionales, con complejidad etiológica, diagnóstica y evolutiva, ausencia de terapias, alta morbi-mortalidad, altos niveles de discapacidad-dependencia, fuerte carga económica y familiar, co-morbilidad de los familiares y, finalmente, ocasiona problemas educativos y laborales.

La discriminación en la investigación, tratamiento y comercialización de fármacos destinados a las enfermedades raras van a depender, y mucho, de distintos criterios según la zona económica donde se aborde el problema, prevaleciendo las consideraciones de coste-efectividad en la toma de decisiones sobre algunos principios éticos como el de justicia o el de equidad. Como señala Esteva de Sagrera⁸

la bioética plantea, ante la enfermedad, la exigencia de justicia: que todos los pacientes sean tratados del mismo modo, sin discriminaciones. Los enfermos ricos nunca han recibido el mismo trato que los pobres. En el mundo actual, los enfermos occidentales gozan de una protección sanitaria muy satisfactoria y reciben los fármacos que precisan. Tienen acceso a medicamentos seguros, eficaces y de calidad. No sucede igual en los países pobres, en los que la pobreza y la falta de recursos de los estados hacen imposible que los enfermos reciban los medicamentos que precisan.

Por estas razones, el tratamiento de las enfermedades raras se realiza mediante medicamentos denominados comúnmente “huérfanos”⁹, pues están destinados a tratar patologías que, por su rareza, van dirigidas a un número reducido de pacientes, lo que convierte a este mercado en objeto poco apetecible para la indus-

8 Esteva de Sagrera, J. La ética y el acceso a los medicamentos. *Offarm*, 2004, 23(11), pp. 116-120.

9 Saltonstall, P., Scott, E. (2013). Hacia una iniciativa multinacional y con objetivos concretos para la concienciación sobre las enfermedades raras. En N. Sireau (coord.). *Enfermedades raras, retos y oportunidades para emprendedores sociales*, pp. 7-25. Sheffield: Greenleaf Publishing Limited.

tria farmacéutica, encontrando una actitud reacia por parte de los patrocinadores pues no se asegura la rentabilidad de la inversión en investigación y desarrollo del producto, a menos que el Estado garantice una subvención adecuada y suficiente en el momento de la comercialización.

La Unión Europea, desde el año 1999¹⁰, siguiendo la estela que había nacido en los Estados Unidos con la *Orphan Drug Act* en 1983¹¹, en Japón (1993) y en Australia (1997) consideró imprescindible establecer medidas que incentivasen a la industria farmacéutica a invertir en el desarrollo y comercialización de medicamentos huérfanos, entre ellas la de obtener una exclusividad comercial durante cierto número de años en los que podría amortizarse parcialmente la inversión¹². Hasta esa fecha, la Unión Europea llevaba un retraso considerable respecto a la concienciación del problema y en la toma de medidas¹³ eficaces en el desarrollo de fármacos huérfanos y era necesaria una coordinación comunitaria para afrontar la cuestión. Dicha cooperación comunitaria, impulsada en la Comunicación 679 final (2008) de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones fijó como objetivos mejorar el reconocimiento y la visibilidad de las enfermedades raras mediante un

10 Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos. Diario Oficial de la Unión Europea, L 018 (22 de enero de 2000).

11 Orphan Drug Act of 1983” US Food and Drug Administration (4 de enero de 1983).

12 Como se dice en el Considerando primero del Reglamento: “Algunas afecciones son tan poco frecuentes que el coste de desarrollo y puesta en el mercado de un medicamento destinado a establecer un diagnóstico, prevenir o tratar dichas afecciones no podría amortizarse con las ventas previstas del producto; la industria farmacéutica sería poco propensa a desarrollar dicho medicamento en las condiciones normales del mercado”.

13 El Reglamento comunitaria hace referencia al programa específico Biomed 2 del cuarto programa marco de investigación y desarrollo tecnológico (1994-1998) que financió la investigación sobre el tratamiento de enfermedades poco frecuentes, en particular la elaboración de métodos que permitan establecer programas rápidos de desarrollo de medicamentos huérfanos, así como inventarios de los medicamentos huérfanos disponibles en Europa; tales créditos estaban destinados a fomentar el establecimiento de una cooperación transnacional en materia de investigación fundamental y clínica sobre enfermedades poco frecuentes.

sistema completo de codificación y clasificación europea; un apoyo en las políticas relativas a las enfermedades raras en los Estados miembros mediante planes nacionales, estímulos a la investigación, establecimiento de centros de referencia, mecanismos de especialización nacional, etc.; y un desarrollo de la cooperación, la coordinación y regulación europeas en relación con las enfermedades raras.

En España, la normativa de referencia la constituyen el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente¹⁴ y el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales¹⁵.

Sin embargo, una labor fundamental en la concienciación del problema y búsqueda de soluciones la siguen encabezando fundaciones, organizaciones no gubernamentales y consorcios que incansablemente recopilan información sobre este tipo de patologías tan diversas, organizan y financian congresos y actividades sobre esta cuestión.

La cuestión principal que nos atañe plantea una dicotomía. Por un lado, hacer valer el derecho de los pacientes que sufren enfermedades raras a acceder a los medicamentos necesarios para su patología como el resto de pacientes en condiciones de igualdad¹⁶. Por otro, la toma de decisiones teniendo en cuenta la limitación de recursos. En definitiva, ¿debemos facilitar el acceso de cualquier paciente que sufre una enfermedad rara al medicamento que solicite sea cual fuere

14 Real Decreto 1345/2007, del 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. *Boletín Oficial del Estado*, 267, p. 45652 (7 de noviembre de 2007).

15 Real Decreto 1015/2009, del 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *Boletín Oficial del Estado*, 174, p. 60904 (20 de julio de 2009).

16 El artículo 91.1 del Real Decreto Legislativo 1/2015, del 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios reconoce “el derecho de todos los ciudadanos a obtener medicamentos en condiciones de igualdad en todo el Sistema Nacional de Salud, sin perjuicio de las medidas tendentes a racionalizar la prescripción y la utilización de medicamentos y productos sanitarios que puedan adoptar las comunidades autónomas en ejercicio de sus competencias”.

el coste y la efectividad del mismo?, ¿existen otros criterios a considerar?, ¿deben existir limitaciones en el acceso a los medicamentos huérfanos?, ¿qué papel juega el principio de justicia?

Pretendemos dejar patente que la visión del problema va a variar en función del punto de vista que consideremos: pacientes, facultativos, gestores o industria mantienen intereses diferentes, que pueden llegar a ser contrapuestos.

Nudo

En el presente apartado intentaremos visionar el problema planteado desde las diferentes perspectivas, con el fin de comprender a cada uno de los actores que intervienen.

La visión de los pacientes¹⁷ y familiares

Padecer una enfermedad rara supone una gran carga, no sólo clínica sino también social. En primer lugar, por la difícil travesía a la hora de encontrar un diagnóstico efectivo y posteriormente, por las dificultades a la hora de acceder al tratamiento. La demora diagnóstica responde al desconocimiento por parte de los facultativos de las patologías englobadas como raras. Ello deriva a su vez de la dificultad en el acceso a la información de calidad, o la escasez de centros o profesionales especializados. Por otra parte, en países fuertemente descentralizados como España, la existencia de distintos niveles de competencia supone poner en la práctica barreras para el paciente y sus familiares. Mientras existen Comunidades Autónomas que acceden a costear total o parcialmente el tratamiento, incluso no comercializado, otras incrementan requisitos y dificultades. Si bien el Estado garantiza el derecho de los pacientes a una igualdad efectiva en todo el Sistema Nacional de Salud español, las Comunidades Autónomas no se coordinan plenamente y ello puede suponer un peregrinaje innecesario de los pacientes en búsqueda de su tratamiento.

Socialmente, los pacientes que sufren una enfermedad rara tienden a aislarse o ser aislados, tanto desde el punto de vista escolar, familiar o laboral. Resulta

17 Sabando Rodríguez, E. La visión del paciente. Jornadas de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos. Centro de Investigación Príncipe Felipe. Valencia. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). 11, 12 y 13 de abril de 2013.

muy positivo para su integración la existencia de asociaciones, organizaciones no gubernamentales o fundaciones en el que encuentren personas que padezcan su misma patología y con las que se identifiquen como los apoyos que desde las instituciones públicas reciben. No hay que olvidar que, en una gran parte de los casos, este tipo de pacientes suponen una carga emocional, económica y material muy pesada para las personas que le rodean, siendo imprescindible la existencia de medios de compensación a las situaciones de dependencia que sirvan como factores de corrección. Además, con frecuencia, los brotes de las patologías obligan a hospitalizar a los pacientes, manifiestan procesos degenerativos y largos ingresos hospitalarios. Económicamente, el desembolso familiar es muy grande, adicionando al coste de los medicamentos el de los productos sanitarios, materiales ortoprotésicos, transporte, adaptación de la vivienda familiar o vehículo y cuidador. En cuanto a los fármacos, un paciente preocupado por su patología, ansioso tanto de un diagnóstico certero como de una prescripción adecuada presionará al facultativo para obtener, en el supuesto de que exista un medicamento recomendado, la citada prescripción.

En definitiva, los pacientes buscan una atención integral que ayude a compensar el menoscabo global que sufren por el hecho de padecer una enfermedad no común. Sus expectativas sólo se satisfarán en la medida que vean que reciben un trato igualitario que el resto de los pacientes.

La visión del gestor

En este caso, podemos abordar dos visiones: una perspectiva micro, que se identifica a nivel de centro sanitario y otra perspectiva macro, más propia del ámbito nacional o político. Desde el primer punto de vista, el centro sanitario se plantea cuestiones como el desconocimiento de la evolución de los pacientes y de los efectos de los fármacos, así como el duro papel de controlador del gasto. En muchos casos, ante la escasa evidencia científica de los fármacos o la limitación del gasto fomentado por la crisis económica, prescribir fármacos de alto impacto económico y con una variabilidad importante en la práctica clínica supone un gran problema en el presupuesto del hospital. Es obvia la existencia de pacientes que, ayudados por grupos de presión, acceden con facilidad al gestor para lograr la compra o adquisición del fármaco deseado. En estos casos, el papel del farmacéutico hospitalario es de gran importancia, pues gestiona información de

gran utilidad que transmite a otros gestores o superiores que ayudan a la toma de decisiones.

Herrero Ambrosio¹⁸ entiende que los Servicios de Farmacia de los hospitales deben plantearse el impacto presupuestario que un paciente con una enfermedad rara puede suponer, teniendo en cuenta que no existe actualmente un fondo económico reservado para ello. Añade además la necesidad de tener en cuenta a la hora de valorar un adecuado correcto impacto presupuestario el incremento de enfermedades raras, del número de pacientes, del número de fármacos en investigación y próxima comercialización y, finalmente, la atención y visibilidad social.

Desde una perspectiva más macro, la decisión política de dar cobertura al acceso a medicamentos huérfanos a pacientes que sufren enfermedades raras es un apoyo muy importante a la patología concreta. La dificultad estriba en decidir qué patologías son preferentes a otras y qué criterios se utilizan a la hora de la toma de la decisión y, sobre todo, que retorno social va a tener la decisión que se ha tomado. Evidentemente, el coste económico en relación al gasto total sanitario no tiene la incidencia que cuando se toma en un centro. En un estudio del IMSERSO del año 2012¹⁹, se concluyó que “las enfermedades raras son problemas importantes de salud pública en España en términos de carga económica de la enfermedad. Considerando la magnitud de los costes de estos pacientes, la investigación del coste-efectividad de las diferentes intervenciones para estas patologías debería ser prioritario”.

La visión del facultativo

El objetivo de la Medicina no es tratar enfermedades, sino enfermos. Para el facultativo todos los pacientes merecen igualdad de trato. Sería discriminatorio pensar que el médico debe tratar a unos pacientes de forma privilegiada respecto de otros sólo por el hecho de padecer una enfermedad calificada como rara.

18 Herrero Ambrosio, A. Impacto presupuestario de los medicamentos huérfanos. Jornadas de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos. Centro de Investigación Príncipe Felipe. Valencia. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). 11, 12 y 13 de abril de 2013.

19 López-Bastida, J., Linertová, R., Serrano, P., Hens, J., Posada De La Paz, M., & Oliva Moreno, J. *Los costes socioeconómicos y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedades raras en España*. IMSERSO, 2012.

¿Qué hay detrás de un facultativo y un paciente que sufre una patología calificada como rara? El facultativo busca esencialmente información y formación para poder emitir un diagnóstico certero sobre la patología del paciente y poder aplicar un tratamiento lo más eficaz posible para aquél. En este sentido su finalidad no es diferente de la de otra enfermedad, pero las variables cambian pues se enfrenta a patologías de las que se conoce poco y de las que, con toda seguridad va a encontrar dificultad a la hora de acceder a que se le autorice la prescripción de fármacos comercializados o en investigación, cuando existen. En estos supuestos, los intereses del paciente y del facultativo coinciden. La existencia de asociaciones o fundaciones también facilita al facultativo el acceder tanto a formación especializada como a información, ya sea por el contacto directo con otros pacientes que pueden sufrir la misma patología como por el enriquecimiento que supone disponer de puntos de información de referencia o de registros sanitarios.

En este sentido, Sánchez-Caro²⁰ apunta que los registros sanitarios son una herramienta de incalculable valor en el caso de enfermedades de baja frecuencia, dada la dispersión de la información y el grado de desconocimiento de las mismas, pudiendo distinguirse dos supuestos. El primero, es aquel que consiste en un registro de archivo de datos sistemático y anonimizado; el segundo hace referencia a los registros de pacientes en los que estos, a título personal, facilitan sus datos de forma voluntaria y que tienen como finalidad desarrollar la investigación clínica y aumentar los conocimientos del paciente sobre su enfermedad.

Cuando un facultativo se enfrenta a un paciente con una enfermedad rara es consciente de que su prescripción llevará consigo un gran gasto farmacéutico y que se encuentra dentro de un sistema público con recursos limitados y de que el acceso a los pacientes a medicamentos debe someterse a criterios científicos probados de eficacia. Como señala la Organización Mundial de la Salud²¹, en la práctica clínica, para una adecuada prescripción hay que pasar del diagnóstico al fármaco. Los pacientes son muy variados y cada uno con sus características y acuden a las consultas con su percepción personal, la mayor de las veces incorrecta,

20 Sánchez-Caro, J. Las enfermedades raras: aspectos éticos y jurídicos específicos sobre el consejo y cribado genéticos. *Rev Der Gen H*, 35, 2011, pp. 115-141.

21 Vries, Henning, Hogerzeil, y Fresle. *Guía de la Buena Prescripción*. Organización Mundial de la Salud (1998).

de qué se le debe prescribir. La prescripción es un proceso lógico y deductivo que tiene por objeto conseguir el fármaco más eficiente y accesible para el paciente. El facultativo no se debe dejar vencer por sentimientos o presiones del paciente en el proceso de prescripción, incluidas, por supuesto, las enfermedades raras. No hay que olvidar que los medicamentos huérfanos, además de costosos, en muchos supuestos existe incertidumbre sobre su eficacia.

La visión del investigador

El investigador especializado en enfermedades raras parte de la dificultad inherente a las patologías en las que pretende centrar su investigación: la baja incidencia de la enfermedad y, por lo tanto, un acceso limitado a pocos pacientes afectados susceptibles de entrar en un ensayo clínico. Frente a ello, la existencia de asociaciones y fundaciones que aglutinan e identifican a miles de pacientes de miles de enfermedades, contrarrestan este problema facilitando su reclutamiento. Hay que destacar que hoy en día las tecnologías de la información y redes sociales han modificado sustancialmente las posibilidades, rapidez y facilidad de comunicación entre pacientes y familiares.

Además, el investigador se encontrará con el problema de la búsqueda de un promotor o financiador que decida asumir el coste de la investigación o ensayo clínico y que no le derive hacia patologías más rentables. Debido al auge y apoyo de organismos internacionales, se ha fomentado y financiado muy considerablemente las investigaciones con ensayos clínicos, pero a nivel global todavía resulta muy dificultosa encontrar todavía vías de financiación adecuadas en líneas de investigación para todas las enfermedades raras²². El investigador se encuentra, por tanto, determinado por los medios puestos a su disposición para dedicar a la patología, el tiempo y los recursos que necesita.

La visión de la industria farmacéutica

Como hemos señalado anteriormente, la empresa farmacéutica como cualquier empresa privada, se mueve principalmente por intereses económicos. La apuesta

22 Así destacamos, entre otras la existencia de redes de investigación (CIBER-ISCII), convocatorias específicas públicas (E-RARE) o privadas (FEDER, INDACEA, ROCHE, etc.) para enfermedades raras.

que pueda hacerse en relación con cualquier investigación de una enfermedad rara estará motivada por conocer “el retorno económico de su inversión”²³.

Las inversiones que se hacen en investigación clínica deben tener un beneficio social, pero por supuesto, también económico en el balance de la empresa. En caso contrario, la financiación o subvención de la investigación o del fármaco no se verá recompensado y se desviarán las investigaciones hacia patologías más rentables. Por ello, todas las normas que se han dictado por los distintos países han ido orientadas a establecer medidas e incentivos que fuesen lo suficientemente atractivos para dedicar esos esfuerzos investigadores. No obstante, se ha discutido que el coste de la investigación y desarrollo es tan alto como se dice por parte de la industria, pues se ha demostrado que en ocasiones no lo es, o que la ampliación de prescripciones iniciales no lleva consigo una reducción en el precio del fármaco²⁴.

Entre las alternativas que más apoyo han cosechado a la hora de llegar acuerdos entre la industria farmacéutica y los intereses públicos se encuentran los denominados “acuerdos de riesgo compartido”, y que pueden versar sobre resultados financieros, en función del volumen de consumo o estableciendo un techo de gasto, o sobre resultados clínicos, donde se paga en función de los resultados obtenidos por los pacientes.

Criterios en la toma de decisiones

Hemos analizado hasta ahora diferentes perspectivas a la hora de enfocar las enfermedades raras. Corresponde analizar qué criterios existen y cuáles deben prevalecer a la hora de la toma de decisiones acerca del acceso a los fármacos. Zozaya y cols.²⁵ diferencian y clasifican entre argumentos humanísticos, argumentos clínicos y argumentos económicos. Desde el punto de vista “humanístico” se pue-

23 Royo Gómez, F. La visión de la industria. Jornadas de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos. Centro de Investigación Príncipe Felipe. Valencia. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). 11, 12 y 13 de abril de 2013.

24 Garjón Parra, J. Medicamentos huérfanos: regulación y controversias. *Boletín de Información Farmacoterapéutica* de Navarra, 2015, 23(1), pp. 1-13.

25 Zozaya, N., Villoro, R., Hidalgo, Á., & Sarria, A. Criterios de financiación y reembolso de los medicamentos huérfanos. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid. 2016.

den diferenciar dos posturas: una *igualitarista* que considera que los pacientes con enfermedades raras deben tener el mismo derecho y oportunidad de recibir tratamiento que los pacientes con enfermedades comunes; y otra *utilitarista* que hace primar el bien común global de la sociedad (todos los pacientes, todas las patologías) sobre el del grupo concreto (pacientes con enfermedades raras).

Desde la perspectiva “clínica” pueden diferenciarse tres criterios: el de la *gravedad de la enfermedad*, que primaría a las enfermedades más severas, priorizando al más enfermo (justicia distributiva); el de la *no disponibilidad de terapias alternativas* (justicia solidaria); y el del *grado de modificación del curso de la enfermedad* (en función del beneficio o ganancia en salud).

Finalmente, desde el punto de vista “económico” existen criterios de *impacto presupuestario* (micro o macro), de *coste/efectividad* y de *sostenibilidad del sistema sanitario*. Como señalan Darbá y Kaskens²⁶, recientemente el Nice²⁷ ya manifestó públicamente que no aplicaría solamente criterios de coste-efectividad, sino que también hay que tomar en consideración otros aspectos. El problema se encuentra en dilucidar si esos “otros criterios” tienen una base racional verdadera para determinar la financiación de un fármaco. Estos criterios van a variar en función de quién sea el responsable de tomar la decisión para el acceso al tratamiento farmacológico al medicamento huérfano.

Así, el “paciente” claramente será más propenso a considerar un criterio igualitarista y de justicia, en la interpretación que hace Sanchez-Caro²⁸ al acercarlo a la equidad, como igualdad efectiva entre todos los pacientes. Tal y como realiza este autor, los derechos clásicos de los pacientes, reconocidos en declaraciones internacionales, han quedado superados por otros, más específicos, y relacionados con este tipo de patologías. Así, es destacable la diferenciación entre los derechos que tienen como base la asistencia sanitaria (entre los que se encuentran el derecho a la prevención y detección precoz; el derecho a la coordinación entre atención pri-

26 Darbá, J., y Kaskens, L. Consideraciones económicas para la evaluación de los medicamentos huérfanos en las decisiones de financiación en España. *Pharmacoecoon Span Res Artic*, 2013, 10, pp. 141-146.

27 National Institute for Health Care and Excellence.

28 Sánchez-Caro, J. Derechos específicos de los pacientes con enfermedades raras (I). *Actualidad del Derecho Sanitario*, 2011, 183, pp. 421-425.

maria y especializada; el derecho a que existan servicios o unidades de referencia en el Sistema Nacional de Salud; el derecho a la existencia de registros sanitarios; el derecho al fomento y apoyo de las terapias avanzadas y de la investigación; o el derecho a la rehabilitación específica) y por otra parte, el derecho a la atención socio-sanitaria, a la información sobre enfermedades raras y recursos disponibles, el derecho a la participación y los derechos en otros ámbitos (como las valoraciones adecuadas para invalidez, discapacidad o dependencia; el derecho a subvenciones y discriminación positiva en el empleo; el derecho a programas específicos en el ámbito de la educación). Como concluye Sánchez-Caro²⁹, buena parte de estos derechos ya se encuentran en el catálogo de prestaciones del Sistema Nacional de Salud español, pero requieren para su desarrollo, recursos financieros adecuados y de un impulso firme e ilusionante por parte de las administraciones sanitarias, de los profesionales y de los propios pacientes, y estructuras sanitarias de colaboración entre Administraciones Públicas.

El “facultativo” se encontrará en la tesitura de equilibrar un criterio que puede variar en función de la gestión presupuestaria que dentro del servicio clínico se vea obligado a hacer (y que claramente se acercaría a un criterio coste-efectividad) y un criterio propiamente clínico, que como hemos señalado antes, variará en función de la gravedad de la enfermedad, la no disponibilidad de terapias alternativas o el del grado de modificación del curso de la enfermedad. Nos inclinamos a pensar en la prevalencia de este último criterio clínico, por la aceptación social que conlleva.

Una tercera postura es la del “gestor”, que claramente se verá influido por un criterio economicista (coste/efectividad y sostenibilidad del sistema sanitario). En este caso, es patente el coste de los medicamentos huérfanos al ser muy caros y afectar a pocos pacientes y la existencia de una tendencia al incremento. Por otra parte, un gestor no puede olvidarse del resto de patologías comunes, habida cuenta de la limitación del presupuesto sanitario. Tanto éstas como la necesidad de renovación de nuevas tecnologías, tenderán a aglutinar el gasto presupuestario. Desde una perspectiva política, el gestor tenderá a buscar un equilibrio entre el coste-efectividad y el coste social. No debe olvidarse el importante papel que los

29 Sánchez-Caro, J. Derechos específicos de los pacientes con enfermedades raras (II). *Actualidad del Derecho Sanitario*, 2011, 184, pp. 515-518.

grupos de presión y los medios de comunicación ejercen sobre los gestores sanitarios a la hora de la toma de decisiones. Como destacan Amarilla y Lozano, en el supuesto de la Hepatitis C, a pesar del elevado precio inicial de comercialización, la existencia para esta patología de un fármaco que, por primera vez, mostraba un altísimo potencial de curación, hizo necesaria su aceptación política³⁰.

Por último, la “industria farmacéutica” busca claramente un criterio de rentabilidad económica, directa o subvencionada, si bien este aspecto se ve también modulado por una rentabilidad social de la inversión. Cada vez son más los laboratorios que realizan esfuerzos para facilitar el acceso de fármacos a la población, modulando precios o invirtiendo parte de las ganancias en países en vía de desarrollo, o colaborando con la investigación en otras instituciones. En el supuesto de enfermedades raras, se apuesta por proyectos de investigación con calidad y excelencia que hagan posible una rápida traslacionalidad, es decir, que traslade los conocimientos de la investigación básica al tratamiento de los pacientes rápidamente.

Desenlace

Las enfermedades raras son miles y afectan a millones de pacientes, aunque cada una de ellas aglutine solamente a unos cientos. Por otra parte, los presupuestos sanitarios y el gasto farmacéutico es limitado. A partir de esta premisa la cuestión es decidir qué criterio ha de ser preponderante para decidir el acceso a los fármacos huérfanos.

La investigación farmacéutica es cara y se tardan muchos años en obtener resultados positivos para la curación de patologías. Cuando hablamos de enfermedades raras, la situación se complica porque la rentabilidad de la investigación, dominada por la industria privada, no está asegurada. La rentabilidad social no es suficiente para decantar la balanza por sí sola si no va acompañada de una serie de incentivos públicos hacia la industria farmacéutica. A nivel mundial se sigue investigando muy poco en este tipo de enfermedades porque no son rentables para las farmacéuticas.

30 Amarilla, N., y Lozano, M. La accesibilidad a los medicamentos de alto coste y los nuevos modelos de financiación. *Actualidad del Derecho Sanitario*, 2016, 235, pp. 224-230.

El numerosísimo grupo de enfermedades raras hace muy complicado el establecer criterios de preferencia entre ellas a la hora de investigar y de tratar a los pacientes. Criterios como el de prevalencia entre la población o el de gravedad pueden ayudarnos, pero existen otros a tener en cuenta como el coste-efectividad del fármaco.

Como se señala en la Comunicación a la Comisión (2008) 679 final,

la necesidad de concentrar la especialización y de usar eficazmente los limitados recursos disponibles implica que las enfermedades raras son un sector en el que la cooperación europea puede aportar un especial valor añadido a las actuaciones de los Estados miembros. (...) Es necesario seguir actuando para que estas líneas individuales de trabajo tengan continuidad y se reúnan en una estrategia global coherente para las enfermedades raras, tanto a nivel comunitario como en los Estados miembros, a fin de obtener el máximo potencial de la cooperación general.

La actuación de la Unión Europea y de los países industrializados va dirigida a incentivar a los laboratorios investigadores mediante medidas que compensen el coste de la investigación, asegurando la rentabilidad de la inversión. El sistema actual implica la necesidad de tener en cuenta a pacientes, sistema sanitario e industria como tres ejes imprescindibles. Los gestores deben navegar entre el difícil equilibrio de satisfacer las necesidades de los pacientes afectados, que esperan la curación de su enfermedad, las expectativas de la industria farmacéutica, que resulta imprescindible para una investigación en medicamentos huérfanos y la sostenibilidad del sistema sanitario. La labor que desarrollan asociaciones y entidades no gubernamentales (FEDER, Orpha.net, etc.) a nivel de formación, difusión, concienciación del problema, información y presión social es impagable para los pacientes y familiares en este tipo de enfermedades, y por ende, para toda la sociedad.

En cuanto a la toma de decisiones, dependerá de la perspectiva desde la que se enfoque el problema. Partiendo de ese triángulo al que hacíamos referencia (gestores, pacientes, industria) será necesario buscar entre todas las partes implicadas un modelo que, centrado en el paciente afectado, busque un equilibrio de las otras partes del sistema sanitario. Hay iniciativas muy interesantes como los acuerdos de riesgo compartido que ya están en marcha hace años. Además, los incentivos a

la industria farmacéutica deben estar amparados por el principio de transparencia. Lo que sí debe quedar claro es que las decisiones basadas únicamente en el criterio de coste-efectividad ya no nos son válidas. Existen otras variables clínicas y humanísticas que indefectiblemente deben ser tenidas en consideración a la hora de decidir el acceso.

Finalmente, más triste es el panorama de los países pobres, que seguirán en la encrucijada de acceder a medicamentos, no para enfermedades raras, sino simplemente para enfermedades comunes. La curación de epidemias o de patologías desterradas en otras partes del planeta, la mejora de las condiciones de vida y la erradicación de la miseria, estableciendo sociedades más justas son objetivos previos e imprescindibles al tratamiento de enfermedades raras. En estos países urge la implantación de medidas sanitarias de salud pública con carácter previo a cualquier tipo de planteamiento. Desgraciadamente, las enfermedades raras solamente pueden ser tenidas en cuenta en países avanzados.

Bibliografía

- Amarilla, N., & Lozano, M. (2016). La accesibilidad a los medicamentos de alto coste y los nuevos modelos de financiación. *Actualidad del Derecho Sanitario*, (235), pp. 224-230.
- Darbá, J., & Kaskens, L. (2013). Consideraciones económicas para la evaluación de los medicamentos huérfanos en las decisiones de financiación en España. *Pharmacoecón Span Res Artic*, (10), pp. 141-146.
- Esteva de Sagrera, J. (2004). La ética y el acceso a los medicamentos. *Offarm*, 23(11), pp. 116-120.
- Herrero Ambrosio, A. Impacto presupuestario de los medicamentos huérfanos. Jornadas de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos. Centro de Investigación Príncipe Felipe. Valencia. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). 11, 12 y 13 de abril de 2013.
- Garjón Parra, J. (2015). Medicamentos huérfanos: regulación y controversias. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*, 23(1), pp. 1-13.
- López-Bastida, J., Linertová, R., Serrano, P., Hens, J., Posada de La Paz, M., & Oliva Moreno, J. (2012). *Los costes socioeconómicos y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedades raras en España*. IMSERSO.

- Novoa, F., Cabello, J. F. (2015). Ética de la equidad y justicia en el acceso al diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de los pacientes con enfermedades raras. *Rev. Med. Clin. Condes*, 26(4), pp. 527-532.
- Royo Gómez, F. (2013). La visión de la industria. Jornadas de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos. Centro de Investigación Príncipe Felipe. Valencia. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). 11, 12 y 13 de abril.
- Saltonstall, P., & Scott, E. (2013). Hacia una iniciativa multinacional y con objetivos concretos para la concienciación sobre las enfermedades raras. En N. Siereau (coord.). *Enfermedades raras, retos y oportunidades para emprendedores sociales*, pp. 7-25. Sheffield: Greenleaf Publishing Limited.
- Sabando Rodríguez, E. (2013). La visión del paciente. Jornadas de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos. Centro de Investigación Príncipe Felipe. Valencia. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). 11, 12 y 13 de abril.
- Sánchez-Caro, J. (2011). Las enfermedades raras: aspectos éticos y jurídicos específicos sobre el consejo y cribado genéticos. *Rev Der Gen H*, 35, pp. 115-141.
- Sánchez-Caro, J. (2011). Derechos específicos de los pacientes con enfermedades raras (I). *Actualidad del Derecho Sanitario*, 183, pp. 421-425.
- Sánchez-Caro, J. (2011). Derechos específicos de los pacientes con enfermedades raras (II). *Actualidad del Derecho Sanitario*, 184, pp. 515-518.
- Shafie, A., Chaiyakunapruk, N., Supian, A., Lim, J., Zafra, M., & Azmi Ahmad Hasali, M. (2016). State of rare disease management in Southeast Asia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11, p. 107. doi: 10.1186/s13023-016-0460-9
- Vries, Henning, Hogerzeil, & Fresle. (1998). *Guía de la Buena Prescripción*. Organización Mundial de la Salud.
- Zozaya, N., Villoro, R., Hidalgo, Á., & Sarria A. (2016). Criterios de financiación y reembolso de los medicamentos huérfanos. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.

Legislación relacionada

Comunicación 679 final (2008, 11 de noviembre) de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y social europeo y al comité de las regiones. Las enfermedades raras: un reto para Europa.

- Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos. Diario Oficial de la Unión Europea, L 018 (22 de enero de 2000).
- Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. Diario Oficial de la Unión Europea, L 158/1 (27 de mayo de 2014).
- Orphan Drug Act of 1983” US Food and Drug Administration (4 de enero de 1983).
- Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. *Boletín Oficial del Estado*, núm. 267, p. 45652 (7 de noviembre de 2007).
- Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *Boletín Oficial del Estado*, núm. 174, p. 60904 (20 de julio de 2009).
- Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*, núm. 177, p. 60904 (25 de julio de 2015).

La nueva regulación europea y española de ensayos clínicos con medicamentos

Su aplicación en colectivos vulnerables¹

María Belén Andreu Martínez*

El Reglamento europeo de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano

En el año 2014 se aprobó en la Unión Europea una nueva normativa en materia de ensayos clínicos, el Reglamento (UE) 536/2014 del Parlamento europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014. Esta nueva regulación responde fundamentalmente a la necesidad de armonizar aún más las disposiciones que rigen esta materia y de simplificar los procedimientos administrativos, con el fin de potenciar la investigación clínica en Europa, mantener su competitividad y evitar que ésta se quede atrás en la evolución científica. De hecho, el descenso en el número de ensayos clínicos autorizados a nivel europeo ha sido uno de los argumentos esgrimidos en el cambio de normativa y la excesiva complejidad y burocratización de los procedimientos (con la intervención de múltiples autoridades) una de las principales causas señaladas. Esto se ha considerado particularmente necesario en investigaciones que impliquen la participación de varios Estados miembros de la UE o para potenciar, por ejemplo, el desarrollo de medicamentos para enfermedades raras (y que, por sus propias características, pueden necesitar que se

* Profesora Titular de Derecho civil. Directora del Centro de Estudios en Bioderecho, Ética y Salud (CEBES). Universidad de Murcia (España).

1 Este trabajo se enmarca dentro del proyecto de investigación de la Fundación Séneca (Agencia de Ciencia y Tecnología de la Región de Murcia): “E-salud y autonomía del paciente vulnerable a la luz del bioderecho” (ref. 19486/PI/14).

involucre el máximo posible de Estados para conseguir un número suficiente de sujetos para los ensayos).

De ahí que la forma jurídica escogida haya sido la de Reglamento y no una Directiva (que había sido la utilizada anteriormente, Directiva 2001/20/CE, derogada por el Reglamento que ahora se aprueba); Reglamento que es directamente aplicable en los Estados miembros, aunque deja ciertos aspectos al desarrollo nacional². En este sentido, por ejemplo, el Reglamento establece, para que pueda autorizarse la realización de un ensayo clínico, la necesidad de contar con un examen ético a cargo de un Comité ético, cuya articulación corresponde a los distintos Estados miembros³.

De entre las cuestiones reguladas en el nuevo Reglamento europeo⁴ para conseguir esa mayor flexibilidad y eficacia del procedimiento se pueden señalar, entre otras: el establecimiento de un único expediente de solicitud de autorización de un ensayo clínico para todos los Estados miembros implicados, que se presentará a través de un portal único a nivel europeo (correspondiendo a uno de aquéllos el papel de Estado miembro notificante, art. 5); además, se armoniza el contenido de dicho expediente de solicitud (arts. 5, 25); el establecimiento de unos plazos tasados para la evaluación (arts. 6 y ss.); la posible aceptación tácita en caso de incumplimiento de plazos; la necesidad de cooperación de los Estados miembros implicados, entre otros, para la evaluación de la solicitud de autorización del ensayo clínico (arts. 83 y ss.); o la limitación en las tasas que se pueden cobrar (un pago por actividad y Estado miembro; tasas reducidas en ensayos clínicos sin ánimo comercial; arts. 86 y ss.). Por otra parte, el Reglamento recoge la necesidad de fomentar los ensayos clínicos realizados por promotores sin ánimo comercial

- 2 Señala el considerando 5 del Reglamento que entre las ventajas para los promotores o investigadores de los ensayos clínicos que se realicen en más de un Estado miembro se encuentra, por ejemplo, que aquéllos podrán invocar directamente las disposiciones del Reglamento, así como también en el contexto de las notificaciones de seguridad y el etiquetado de los medicamentos en investigación.
- 3 Véase las prescripciones mínimas sobre participación y composición de los Comités éticos que se recogen en los arts. 2.2.11) y 4 y considerando 18 del Reglamento.
- 4 *Vid.* Bombillar Saenz, F. M., “Breves notas en torno al nuevo Reglamento UE de ensayos clínicos”, en *Actualidad del Derecho Sanitario*, nº 217, 2014, págs. 569 y ss.

(que dependen en buena medida de la financiación pública o de instituciones benéficas) y que, tal y como se reconoce, constituyen una parte importante de los ensayos clínicos que se llevan a cabo en Europa. En este sentido, junto a la delimitación entre las categorías de ensayo clínico (sometido al Reglamento) y estudio observacional (estudio clínico distinto de un ensayo clínico, no sometido al Reglamento)⁵, se recoge la categoría de “ensayo clínico de bajo nivel de intervención” (art. 2.2.3). Se trata de ensayos que comportan un riesgo mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual, al tratarse de medicamentos en investigación que ya tienen una autorización de comercialización o, aunque no se utilicen conforme a las condiciones de autorización de la comercialización, su uso se basa en pruebas y está respaldado en datos científicos publicados sobre su seguridad y eficacia⁶. Estos ensayos estarán sujetos a normas menos rigurosas, por ejemplo, en cuanto a monitorización o requisitos sobre el contenido del archivo maestro⁷.

Adicionalmente, en el Reglamento se presta especial atención a aspectos como:

- El consentimiento informado (previéndose la posibilidad de consentimiento simplificado en determinados supuestos) y las medidas de protección específica para determinados colectivos (arts. 29 y ss.), a las que se dedicará un apartado en este trabajo.
- Aumento de la transparencia, de manera que se pueda tener constancia a través del portal de la UE, entre otros, de los ensayos clínicos presentados⁸; todo ello al margen de la publicación de los resultados del ensayo (art. 37).

5 Véase en el art. 2.2 los apartados 1, 2 y 4 que definen, dentro de la categoría estudio clínico, los conceptos de ensayo clínico y estudio observacional.

6 Vid. Vieito Vilar, M./Vieito Vilar, M., “Responsabilidad del investigador en los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención bajo el nuevo Reglamento europeo 536/2014”, *Actualidad Jurídica Iberoamericana*, nº 3, agosto 2015, págs. 495 y ss.

7 Vid. considerando 11 del Reglamento. Señala Garrido Cuenca, N. M., “La modificación del marco normativo de los ensayos clínicos”, Centro de Estudios de Consumo, Publicaciones Jurídicas, enero 2016, accesible en: <https://www.uclm.es/centro/cesco/pdf/trabajos/35/40.pdf>, que la nueva norma europea tiene una orientación más economicista y que con el tiempo se verá si mantiene el equilibrio entre investigación eficiente y de calidad y la protección de los derechos y la seguridad de los participantes.

8 Son de interés, en este sentido, los considerandos 25 o 67 del Reglamento.

- Medidas para garantizar la correcta realización del ensayo, su fiabilidad y solidez de resultados y, en última instancia, la seguridad de las personas participantes. Así, la monitorización por el promotor (art. 48), los requisitos sobre la idoneidad de las personas que realizan el ensayo y las instalaciones (arts. 49 y 50), la obligación de proporcionar a los investigadores el manual del investigador (que formará parte del expediente de solicitud, art. 55), el tratamiento de la información que genera el ensayo (art. 56), el archivo maestro del ensayo clínico para poder demostrar el cumplimiento del protocolo y la normativa (arts. 57 y ss.), y toda una serie de notificaciones como las de seguridad (de acontecimientos adversos o sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, arts. 40 y ss.), de incumplimientos graves (art. 52), o de otros acontecimientos inesperados que puedan afectar a la relación beneficio-riesgo del ensayo (art. 53), entre otros.
- La regulación de las figuras del promotor e investigador principal (arts. 71 y ss.), así como su responsabilidad.
- Garantizar la indemnización de los daños y perjuicios que puedan sufrir los participantes en el ensayo, a través de seguros o mecanismos equivalentes (art. 76).

Todo ello, más allá de la regulación detallada de los procedimientos de autorización, modificación sustancial (arts. 4 y ss.) y del inicio, paralización temporal y finalización anticipada de un ensayo clínico (arts. 36 y ss.). En relación con la autorización del ensayo clínico, el informe de evaluación contendrá dos partes (arts. 6 y 7), correspondiendo al Estado miembro notificante realizar un proyecto de informe de la parte I que, posteriormente, será objeto de un examen coordinado por los restantes miembros, y la parte II a cada Estado miembro participante en el ensayo.

Ahora bien, la complejidad del nuevo sistema instaurado y, en particular, la puesta en funcionamiento de la estructura informática que soporta el nuevo sistema (especialmente el portal único y la base de datos en ensayos clínicos de la UE) hacen que el Reglamento no sea aplicable hasta que dicha estructura esté en funcionamiento⁹ (lo cual no ocurra probablemente hasta el próximo año). Mien-

9 La plena funcionalidad del portal y la base de datos de la UE se hará saber mediante aviso publicado en el Diario Oficial de la UE (art. 82.3), siendo aplicable el Reglamento a los seis meses

tras tanto, se establece un complejo sistema transitorio en el que la normativa anterior (Directiva 2001/20/CE) puede seguir siendo aplicable incluso algunos años después de la efectiva aplicación del nuevo Reglamento europeo (art. 98).

La nueva regulación española de ensayos clínicos

España se ha adelantado a incorporar la nueva regulación europea en esta materia. En 2015 se aprobó la nueva Ley del Medicamento (Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; en adelante, LM) y el nuevo reglamento español de ensayos clínicos (Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos¹⁰; en adelante, RD 1090/2015). La primera es de contenido más amplio y tiene como finalidad fundamental incorporar en un solo texto las modificaciones producidas en la última década en materia de prestación farmacéutica. Su título III se dedica a la investigación de los medicamentos de uso humano e incorpora algunos aspectos básicos establecidos en el Reglamento europeo, que posteriormente van a ser desarrollados por el RD 1090/2015¹¹. Este último consti-

de la publicación del mencionado aviso (y, en cualquier caso, nunca antes del 28 de mayo de 2016; fecha ya superada sin que se haya producido todavía la publicación del aviso).

10 Esta norma deroga al RD 223/2004, de 6 de febrero, de ensayos clínicos con medicamentos y a la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecían los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano (*cf.* Disposición derogatoria única). Estas cuestiones se encuentran ahora reguladas en el capítulo VIII RD 1090/2015, dedicado a los medicamentos utilizados en un ensayo clínico; y en los capítulos IX y X, sobre normas de buena práctica clínica y verificación de su cumplimiento; si bien, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios será la encargada de publicar estas directrices de buena práctica clínica, teniendo en cuenta además las de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH).

11 Así, la distinción entre ensayo clínico y estudio observacional (art. 58); las garantías de idoneidad (art. 59), entre ellas, la necesidad de autorización del ensayo por la Agencia Española

tuye propiamente la normativa regulatoria de los ensayos clínicos y es la encargada de adaptar el marco español al Reglamento europeo y de desarrollar los aspectos que éste deja a la legislación nacional. De ahí que en las siguientes páginas nos centraremos fundamentalmente en aquellas cuestiones adicionales introducidas por la normativa española, cómo se está poniendo en práctica y coordinando con una normativa europea que todavía no es de plena aplicación y en qué medida ésta puede contribuir realmente a potenciar la investigación en España¹².

El RD 1090/2015 es una norma compleja, llena de continuas remisiones al Reglamento europeo y a la normativa interna española (por ejemplo, a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, de autonomía del paciente¹³); remisiones de las que incluso abusa, lo que dificulta su comprensión y aplicación. Adicionalmente, la norma remite ciertos aspectos a su desarrollo mediante directrices o instrucciones cuya adopción corresponderá a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (en adelante, AEMPS), que se convierte en la gran protagonista en esta materia (será el punto nacional de contacto a que hace referencia el art. 83 Reglamento europeo; cfr. art. 46 RD 1090/2015)¹⁴.

Por otra parte, la aprobación temprana de la normativa española en la materia, si bien se ha destacado como positiva en cuanto a que puede potenciar la in-

de Medicamentos y Productos Sanitarios y las facultades inspectoras que corresponden a las Administraciones sanitarias (que serán las de las Comunidades Autónomas, al tratarse de una competencia de éstas); las garantías de respeto a los postulados éticos (art. 60); las garantías de asunción de responsabilidades (art. 61), incorporando las definiciones de promotor e investigador principal; y las garantías de transparencia (art. 62). En estas dos últimas cuestiones nos detendremos más adelante.

12 Puede consultarse un análisis de la norma en Garrido Cuenca, N. M., *ob. cit.*, págs. 2 y ss.

13 No se incluyen remisiones, en cambio, a la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica, lo que llama la atención precisamente por tratarse de un ámbito más cercano a la investigación clínica con medicamentos que la normativa general de protección del paciente en la práctica clínica habitual.

14 Junto a la aprobación de las directrices de desarrollo, se le otorga un papel de coordinación en la colaboración e intercambio de información entre los distintos actores que participan en el proceso (Comités, Comunidades Autónomas, UE, etc.). Véase en este sentido lo dispuesto en artículos como el 18, 19, 20, 44, 46 o 52. Puede consultarse en la página de la AEMPS las ins-

investigación en este ámbito en nuestro país, ha hecho necesario el establecimiento de todo un mecanismo transitorio para coordinarlo hasta que esté plenamente en funcionamiento el nuevo sistema establecido por el Reglamento europeo.

La realización de un ensayo clínico en España requiere de tres elementos: un dictamen favorable emitido por un Comité de ética de la investigación en medicamentos del territorio nacional (en adelante, CEIm), que será único y vinculante; la resolución de autorización de la AEMPS; y la conformidad de la dirección del centro (o centros) participantes mediante la firma de un contrato entre el promotor y el centro/-s (art. 17.2 RD 1090/2015)¹⁵. La norma española, mediante las correspondientes remisiones al Reglamento europeo, acoge los criterios de agilización y dictamen único del procedimiento (junto a la generalización de las comunicaciones electrónicas entre los diversos agentes que participan en el proceso; arts. 21 y ss.)¹⁶. La presentación de solicitudes y comunicaciones y las notificaciones se harán a través del portal de la UE (cuando esté en funcionamiento¹⁷), dirigidas a la AEMPS y al CEIm que haya aceptado la evaluación. La AEMPS será la encargada de comunicar al promotor la parte I del informe de evaluación conforme a los plazos y procedimientos establecidos en el art. 6 Reglamento europeo (integrando en dicho informe las partes evaluadas por el CEIm)¹⁸; mientras que el

trucciones y directrices publicadas hasta ahora para la realización de ensayos clínicos, colaboración con los CEIm, acceso al Registro, etc. (<https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>).

- 15 Aclara este artículo que en los casos en que el promotor/investigador pertenezca al centro y no se requiera la firma de contrato, se precisará la conformidad expresa de la dirección del centro participante.
- 16 También se remite al “memorando de colaboración” a cargo de la AEMPS en el que se establece los mecanismos y procedimientos de colaboración e intercambio de información entre ésta y los CEIm (*cfr.* art. 18). Se puede consultar el memorando ya publicado (versión junio 2016) en la web de la AEMPS (<https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayos-Clinicos.htm>).
- 17 Mientras tanto se establece un sistema transitorio a través del portal de la AEMPS (*vid.* DT 2ª y 3ª).
- 18 En la parte I se incluyen los datos de calidad, los datos no clínicos, farmacológicos y toxicológicos y los datos clínicos (justificación y pertinencia del ensayo, diseño, tratamiento, caracte-

CEIm será el encargado de elaborar la parte II del informe¹⁹. Igualmente, y conforme a lo establecido en el Reglamento europeo, se establece el pago de una única tasa a la AEMPS (que será la encargada de transferir la parte correspondiente al CEIm por su evaluación; art. 33).

De la normativa española destacaremos en particular tres cuestiones. En primer lugar, la regulación que se realiza de los CEIm. Con la nueva normativa, como se ha señalado anteriormente, ya sólo es necesaria la evaluación por un único Comité ético; pero, además, esta evaluación ya no puede hacerla cualquier Comité ético de la investigación (CEI)²⁰, sino únicamente aquél que haya obtenido una acreditación específica como CEIm (art. 13). La acreditación corresponderá fundamentalmente a las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas²¹, si bien la AEMPS pasa con la nueva normativa a tener un papel primordial en todo lo relacionado con los CEIm (según se justifica en la Exposición de Motivos

rísticas de la población, identificación de riesgos y medidas para minimizar daños, etc.). En el memorando de colaboración se especifican qué aspectos de los anteriores corresponde evaluar a la AEMPS y cuáles al CEIm; si bien los de bajo nivel de intervención y los que sean fase IV serán evaluados solamente por el CEIm.

- 19 En él se evalúan aspectos como las modalidades de selección de los sujetos de ensayo, el cumplimiento de los requisitos de consentimiento informado, la compensación a los sujetos por su participación y a los investigadores, la idoneidad de las personas que realizan el ensayo y de las instalaciones, el cumplimiento de los requisitos sobre indemnización de daños y perjuicios (seguro o equivalente), entre otros.
- 20 Figura creada por la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica, para integrar los anteriores Comités éticos de investigación clínica (CEIC, véase la DT 3ª de esta Ley). No obstante, se trata de una integración que todavía estaba pendiente en gran parte y que se quiere acometer ahora, tal y como señala la Exposición de Motivos del RD 1090/2015. Sobre la confusa situación en España en relación con la conversión de los CEIC en CEI, *vid.* Ramiro Avilés, M.A., “La acreditación de los Comités de ética de la investigación”, *Gaceta Sanitaria*, 31(1), 2017, págs. 53 y ss.
- 21 Así, por ejemplo, en la Comunidad Autónoma de Murcia, se prevé dictar un decreto que regule estos Comités, en el que se establezca que deberá existir un Comité de ética de la investigación (CEI) por área de salud y un único CEIm para toda la Comunidad Autónoma. *Vid.* <http://www.carm.es/web/pagina?IDCONTENIDO=89164&IDTIPO=10&RASTRO=c163§s3§m>

del RD 1090/2015, a la vista de las peculiaridades de la investigación con medicamentos, pero sobre todo de las exigencias impuestas por el Reglamento europeo). Así, en la fijación de criterios, en coordinación con las Comunidades Autónomas, para la acreditación, inspección y renovación de acreditaciones de los CEIm; de los órganos supervisores de estos Comités; pero también la coordinación del procedimiento de evaluación y emisión del dictamen (arts. 11, 13). Actualmente todavía está en marcha el proceso de acreditación de los CEIm, habiendo aprobado recientemente la AEMPS los criterios para dicha acreditación²². El RD 1090/2015 prevé en este sentido un régimen transitorio de dos años durante el cual los Comités éticos de investigación clínica ya acreditados pueden asumir las funciones de los CEIm en relación con la evaluación de los estudios clínicos con medicamentos²³.

Por lo demás, en el RD 1090/2015 se especifican las funciones (art. 12), organización (art. 14), composición (art. 15) y normas generales de funcionamiento de estos Comités (art. 16). En ellas se pretende asegurar aspectos tales como la profesionalidad y estabilidad (con procedimientos normalizados de trabajo; y una secretaría técnica integrada en la institución, con medios, infraestructura y presupuesto propio y que actúe como interlocutora del CEIm); o la independencia y

22 Ramiro Avilés, M.A., *ob. cit.*, págs. 53 y ss., tras analizar la actual disparidad o ausencia normativa en la materia en España, señala la necesidad de dictar normas (estatales o autonómicas), que regulen la composición, el funcionamiento y la acreditación tanto del CEI, que evaluará la investigación biomédica regulada en la Ley 14/2007, como del CEIm, que desarrollará el contenido del Reglamento europeo y del RD 1090/2015; y que dichas normas atiendan, entre otros, a las diferencias en relación con la función de los distintos tipos de comités y de la institución u organismo que los constituye. Indica igualmente este autor que deberá dilucidarse si los criterios exigidos permiten cumplir con uno de los objetivos de la reforma nacional y europea: agilizar la gestión administrativa de la investigación biomédica sin perjudicar los derechos de los participantes.

23 Puede consultarse la información relativa a los comités acreditados y de los que han firmado el memorando de colaboración con la AEMPS en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm> y <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/ceic/home.htm>

competencia de sus miembros, aunque en este último aspecto quizá podría haber sido algo más exigente para asegurar la especialización²⁴.

En segundo lugar, el régimen sobre indemnización de daños y perjuicios y responsabilidad. Conforme a lo dispuesto en el Reglamento europeo, se establece la obligatoriedad de contratar un seguro o garantía financiera que cubra los daños y perjuicios consecuencia del ensayo (art. 9 RD 1090/2015), aunque este requisito se relaja en ciertos casos. Así, si se trata de una investigación clínica sin ánimo comercial, podrá presentarse la solicitud sin haber contratado el seguro, quedando supeditada la resolución de autorización que en su caso se obtenga al cumplimiento de este requisito. Además, si se trata de un ensayo clínico de bajo nivel de intervención, precisamente una de sus particularidades es que no precisa la contratación de seguro cuando los riesgos estuvieran cubiertos por el seguro de responsabilidad civil profesional individual o colectivo del centro donde se realice el ensayo clínico. Aunque no fuera necesario especificarlo, adicionalmente señala el art. 9.5 que cuando el promotor e investigador principal sean la misma persona y el ensayo se realice en un centro sanitario público, éste podrá adoptar las medidas que considere oportunas para facilitar la garantía de los riesgos derivados del ensayo, con el objeto de fomentar la investigación. La norma es consciente de la necesidad de apoyar este tipo de investigaciones y de las dificultades de financiación de las mismas. Aún así, en la práctica éste puede constituir uno de los principales problemas a los que se enfrentan a día de hoy los investigadores, ante

24 Establece el art. 15 que estará constituido por un mínimo de 10 miembros, de los que al menos uno será lego, ajeno a la investigación biomédica o a la asistencia clínica y representará los intereses de los pacientes, y otros dos también deben ser ajenos a las profesiones sanitarias (siendo al menos uno de ellos licenciado o graduado en Derecho). Si el centro tiene comisión de investigación o Comité de Ética Asistencial, un miembro de cada uno de ellos deberá formar parte del CEIm. Solo se exige que al menos uno de los miembros tenga formación acreditada en bioética. Por lo demás, y en cuanto a la formación de sus miembros, señala que al menos uno deberá ser farmacólogo clínico, un farmacéutico de hospital o de atención primaria y un diplomado o graduado en enfermería. Y establece, como cláusula general, que la composición deberá asegurar la experiencia en relación con los aspectos metodológicos, ético y legales de la investigación, la farmacología y la práctica clínica asistencial en medicina hospitalaria y extra-hospitalaria.

la ausencia en muchos casos de seguros que cubran estos riesgos y la dificultad de hacer frente al pago de los mismos²⁵. En cuanto al régimen de responsabilidad, se establece la responsabilidad solidaria del promotor, investigador principal y del hospital o centro respecto de los daños no cubiertos por el seguro, así como la presunción *iuris tantum* de que los daños de salud que sufra el sujeto participante se derivan del ensayo clínico hasta un año después de su finalización (art. 61 LM, 10 RD 1090/2015)²⁶.

Por último, se pueden destacar las normas destinadas a potenciar la transparencia. En particular, la creación del Registro español de estudios clínicos (REec), que incluirá los ensayos clínicos con medicamentos autorizados por la AEMPS (aunque la norma española también lo amplía a los estudios postautorización de tipo observacional con medicamentos; y, de forma voluntaria, a otros estudios clínicos fuera del ámbito de los medicamentos) y publicará igualmente los resultados de las investigaciones registradas, una vez concluidas (arts. 62 LM; 46 y ss. RD 1090/2015). Por otra parte, al margen de la publicación del informe de resultados en el Registro, se establece la obligatoriedad de publicar los resultados, tanto positivos como negativos, del ensayo clínico autorizado (preferentemente a través de revistas científicas) antes de ser divulgado al público no sanitario, haciendo constar el Comité que informó y los fondos obtenidos para su realización (arts. 62 LM; 47 RD 1090/2015).

Los ensayos clínicos en colectivos vulnerables

El Reglamento europeo presta una atención específica a los ensayos clínicos en grupos vulnerables, que va decididamente más allá de la dedicada por su predecesora (la Directiva 2001/20/CE, que básicamente se reducía a disposiciones sobre menores y adultos incapaces).

25 Así, por ejemplo, el seguro que cubre profesionalmente en la actualidad a los profesionales sanitarios del Servicio Murciano de Salud no incluye los riesgos derivados de la realización de ensayos clínicos; por lo que no se podrían beneficiar del régimen especial establecido en el art. 9.4.

26 Un análisis y consideraciones críticas sobre el tema, puede consultarse en Vieito Vilar, M./ Vieito Vilar, M., *ob. cit.*, págs. 502 y ss.

La parte expositiva del Reglamento destaca, en primer lugar, la importancia de la investigación con medicamentos en grupos vulnerables, con el fin de mejorar los tratamientos disponibles; y cita dentro de estos grupos vulnerables a las personas de salud delicada o edad avanzada, a las que padecen múltiples afecciones crónicas y a las que sufren trastornos de salud mental (considerando 15). Como señala este considerando, los medicamentos que puedan ser portadores de un valor clínico importante para estos grupos deben ser investigados de forma exhaustiva, así como también lo que atañe a la salud y bienestar de los sujetos de ensayo pertenecientes a dichos grupos. Por tanto, la primera declaración de intenciones en la materia de la normativa europea va dirigida precisamente a potenciar la investigación y a que se puedan beneficiar de sus resultados ciertos colectivos (sin que deba discriminárseles en el acceso). Posteriormente, el artículo 10 del Reglamento recoge consideraciones específicas sobre colectivos vulnerables, señalando la necesidad de tener en cuenta en la evaluación de la solicitud de autorización de un ensayo clínico las características específicas y conocimientos especializados sobre el colectivo representado por los sujetos de ensayo²⁷.

Junto a esto, el Reglamento europeo señala como colectivos que requieren medidas de protección específica (y que son merecedores de una regulación adicional en los arts. 31 y ss.) los sujetos incapaces, los menores y las mujeres embarazadas o en período de lactancia (considerandos 27, 34). Y añade como grupos que también pueden requerir una protección específica por su situación de dependencia o subordinación los de las personas que presten servicio militar obligatorio, privadas de libertad, las que no puedan participar en ensayos clínicos como consecuencia de una decisión judicial o las que residan en centros asistenciales (por razón de edad, discapacidad o salud; art. 34, considerando 35); dejando en este caso la adopción de disposiciones específicas suplementarias a la legislación nacional (cosa que en el caso español no se ha hecho). Vamos a centrarnos en la regulación que prevé el Reglamento europeo para los colectivos que requieren protección específica, haciendo referencia previamente a lo que se puede considerar como antecedentes de estas normas.

27 En este sentido, vid. por ejemplo, su reflejo en la composición y/o funcionamiento respecto de la valoración que debe realizar el CEIm en los arts. 5, 6 o 16 RD 1090/2015 español.

La experimentación y los colectivos vulnerables en el ámbito internacional

El Reglamento europeo en esta materia intenta recoger principios establecidos en textos adoptados a nivel internacional, que ya desde la segunda mitad del siglo XX habían venido preocupándose por la protección de ciertos sujetos vulnerables (así, el Código de Nüremberg, la Declaración de Helsinki o el Informe Belmont; particularmente estos dos últimos, que son los que han tenido una mayor aceptación a nivel internacional y en la comunidad científica²⁸). Por ejemplo, la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada en 1964, incorpora previsiones específicas (apartados 19 y 20) para grupos y personas vulnerables, estableciendo que deben ser objeto de protección específica, ya que tienen mayor riesgo de sufrir abuso o daños adicionales. Y establece como requisitos para que se pueda investigar en grupos vulnerables: que la investigación responda a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y no pueda realizarse en un grupo no vulnerable; y, además, que este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación²⁹. A diferencia del Código de Nüremberg, sí permite la participación de personas “incapaces”, con el consentimiento informado del representante legal, si bien (en la última versión) incorpora la exigencia de que el médico, además del consentimiento del representante legal, solicite también que el propio sujeto preste su “asentimiento” cuando tenga capacidad para ello. Se añaden, además, ciertos requisitos adicionales: que no se incluya a estas personas en investigaciones que no tengan un posible beneficio para ellas, salvo que el objetivo sea promover la salud de este colectivo, no pueda

28 Vid. Sánchez-Caro, J./Abellán, F., *Ensayos clínicos en España. Aspectos científicos, bioéticos y jurídicos*, Comares, Granada, 2006, págs. 54 y ss.

29 En la anterior versión, el apartado 17 establecía como principio general para la investigación médica en poblaciones o comunidades con desventajas o vulnerables que solo se justificaba “si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados”.

realizarse en personas competentes y la investigación implique un riesgo y costo mínimos (apdos. 28 y 29)³⁰.

Por su parte, el Informe Belmont (1979) hacía hincapié (dentro del principio de respeto a la persona) en que el respeto a la situación de incapacidad de una persona puede requerir la protección de estos individuos mientras perduren estas circunstancias. La aplicación de este principio conlleva el que se respete, en la medida en que sea posible, su voluntad de participar o no en la investigación y que la autorización sea pedida a una tercera persona como mecanismo de protección³¹.

Hay que tener en cuenta que estos y otros textos alcanzan un valor mayor que el de meros antecedentes o inspiradores de la nueva regulación europea, puesto que la propia normativa de ensayos clínicos se remite a ellos como criterios de aplicación en la materia, adquiriendo de esta manera cierto carácter normativo. Así, por ejemplo, tanto la parte expositiva del Reglamento europeo (considerandos 43 y 80) como del RD 1090/2015 tienen en cuenta la Declaración de Helsinki como marco dentro del cual debe desarrollarse la investigación con medicamentos de uso humano; e incluso la norma española establece expresamente en su artículo 3.2 que los ensayos clínicos deben realizarse de acuerdo con los principios

30 Por tanto, se añade el requisito del riesgo mínimo, respecto de los establecidos en general para los grupos vulnerables. Por otra parte, el apartado 27 se refiere a los supuestos en que el participante potencial esté vinculado al médico por una relación de dependencia o casos en que pueda consentir bajo presión.

31 Señala el Informe a propósito del elemento “comprensión” del consentimiento informado, que cada clase de sujeto incompetente debe ser considerada conforme a sus propias condiciones y que incluso tratándose de estas personas el respeto exige se les ofrezca la oportunidad de escoger, en la medida en que les sea posible, si quieren o no participar en la investigación. Sus objeciones a tomar parte en la investigación deberían ser respetadas, a menos que la investigación les proporcione una terapia a la que no tendrían acceso de otra forma. El respeto a las personas también exige la obtención de la autorización a terceras partes a fin de proteger a los sujetos de cualquier daño. Se respeta así a estas personas en cuanto se reconocen sus deseos y el recurso a terceros para protegerles.

Como indica Vieito Vilar, M., “Los ensayos clínicos en colectivos vulnerables en el Reglamento 536/2014”, *Debater a Europa*, nº 14, enero-junio, 2016, pág. 228, el mayor mérito del Informe Belmont es la conceptualización dinámica de la falta de capacidad.

éticos de dicha Declaración. Igualmente encontramos remisiones a las normas de calidad y directrices de buena práctica clínica de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH)³² o a las directrices de otros organismos europeos³³.

Adicionalmente y como texto vinculante para los países ratificantes (entre los que se encuentra España³⁴), es necesario hacer referencia al Convenio de Oviedo (Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina, 4 abril de 1997). En él se contienen principios básicos en la materia, como el de primacía del ser humano³⁵, e incluye la observancia de las obligaciones profesionales y normas éticas y de conducta³⁶. En relación con los colectivos vulnerables su regulación en algo limitada, refiriéndose fundamentalmente a sujetos sin capacidad, y quizá excesivamente restrictiva, previéndose básicamente la sustitución en el consentimiento por el representante legal.

Así, en el artículo 6 se regula en general la protección de las personas que no tengan capacidad para expresar su consentimiento (menores o mayores de edad que no tengan capacidad a causa de una disfunción mental, enfermedad o causa similar), estableciéndose la necesidad de que la intervención redunde en su beneficio directo, la autorización del representante y la participación en la medida de lo posible de la propia persona. El artículo 7 se refiere a la protección de las personas con trastorno mental, limitando las posibles intervenciones que pue-

32 Considerandos 43 y 45, art. 47, Anexo I (apdos. 748G, F) del Reglamento europeo; art. 38 RD 1090/2015. Pueden consultarse en su web: <http://www.ich.org/home.html>

33 Por ej., el art. 47 Reglamento remite a las directrices de la Comisión. También pueden tenerse en cuenta los documentos de la propia Agencia Europea del Medicamento, con guías y consideraciones éticas, entre otros, en población pediátrica (<http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/>).

34 En España entró en vigor el texto el 1 de enero de 2000 (instrumento de ratificación del Convenio publicado en el *Boletín Oficial del Estado* de 20-10-1999).

35 Art. 2: “El interés y el bienestar del ser humano deberán prevalecer sobre el interés exclusivo de la sociedad o de la ciencia”.

36 Art. 4: “Toda intervención en el ámbito de la sanidad, comprendida la investigación, deberá efectuarse dentro del respeto a las normas y obligaciones profesionales, así como a las normas de conducta aplicables en cada caso”.

dan realizársele sin su consentimiento³⁷. Y el artículo 17 regula específicamente la investigación científica en los casos de personas sin capacidad (no se refiere a otros supuestos, como las mujeres embarazadas o personas en reclusión). Y, recogiendo principios ya mencionados anteriormente, establece una serie de requisitos adicionales para la participación de estas personas en investigación sobre seres humanos: así, además de ciertos requisitos requeridos con carácter general para la experimentación en seres humanos (los contenidos en los apartados 1 a 4 del art. 16 del Convenio³⁸), se exige que los resultados previstos del experimento supongan un beneficio real y directo para su salud; que el experimento no pueda efectuarse con una eficacia comparable con sujetos capaces de prestar su consentimiento al mismo; la autorización del representante legal o persona designada por la Ley; y que la persona no haya rechazado su participación en la investigación. No obstante, permite de modo excepcional y bajo ciertas condiciones, la participación en experimentación cuyos resultados previstos no supongan un beneficio directo para la salud de la persona³⁹.

37 Se dispone que aquéllas que sufran un trastorno mental grave sólo podrán ser sometidas, sin su consentimiento, a una intervención que tenga por objeto tratar dicho trastorno, cuando la ausencia de este tratamiento conlleve el riesgo de ser gravemente perjudicial para su salud.

38 Que no exista un método alternativo al experimento con seres humanos de eficacia comparable; Que los riesgos en que pueda incurrir la persona no sean desproporcionados con respecto a los beneficios potenciales del experimento; Que el proyecto de experimento haya sido aprobado por la autoridad competente después de haber efectuado un estudio independiente acerca de su pertinencia científica; Que la persona que se preste a un experimento esté informada de sus derechos y las garantías que la ley prevé para su protección.

39 Además de los requisitos mencionados en el art. 17.1 y a los que se ha hecho referencia en el texto (salvo, evidentemente, el de beneficio directo), se pide que el experimento solo suponga un riesgo mínimo y que “tenga por objeto, mediante una mejora significativa del conocimiento científico del estado de la persona, de su enfermedad o de su trastorno, contribuir a lograr en un determinado plazo resultados que permitan obtener un beneficio para la persona afectada o para otras personas de la misma categoría de edad o que padezcan la misma enfermedad o el mismo trastorno, o que presenten las mismas características”.

La regulación de los colectivos vulnerables en el Reglamento europeo

Los criterios señalados hasta ahora se han visto reflejados en el Reglamento europeo en los supuestos de colectivos vulnerables específicamente regulados en él (sujetos incapaces, menores y mujeres embarazadas o en período de lactancia, arts. 31 a 33).

Como requisito común en todos ellos se establece que no se haya ofrecido ningún incentivo o estímulo económico para participar en el ensayo, salvo la compensación por gastos o pérdida de ingresos directamente relacionados con su participación. No obstante, hay que tener en cuenta que ya con carácter general se establece en el artículo 28 Reglamento, como condición para que se pueda llevar a cabo un ensayo clínico, que no se haya ejercido influencia indebida en los sujetos (incluida la de carácter económico), por lo que no se puede considerar un requisito único para los colectivos vulnerables.

Por otra parte, existen ciertos requerimientos aplicables a los ensayos clínicos en menores y en sujetos incapaces, por razones de proximidad de los supuestos:

- Que se haya obtenido el consentimiento del representante legal; y se respete el deseo explícito del sujeto, capaz de formarse una opinión y evaluar la información, de no participar en el ensayo.
- Que la información que se le facilite al sujeto se adapte a sus capacidades de comprensión.
- Que sea esencial por lo que respecta a los sujetos incapaces y no puedan obtenerse datos de validez comparable en ensayos con personas capaces o por otros métodos; o, tratándose de menores, que se investiguen tratamientos para problemas de salud que sólo pueden padecer menores o para validar datos obtenidos en ensayos con personas capaces.
- Que el ensayo esté directamente relacionado con un problema de salud del sujeto incapaz o menor.
- Que genere un beneficio directo para el incapaz o el menor superior a los riesgos; o bien para la población representada por estos sujetos, aunque entonces sometida a requisitos adicionales (ej. riesgo mínimo).

Hay que precisar que, en este último caso, el artículo 31 permite, sólo para los sujetos incapaces, que los Estados miembros puedan prohibir la realización de

ensayos clínicos en estos sujetos cuando no les vaya a generar un beneficio directo. Por otra parte, en relación con el consentimiento informado se prevé, tanto en el caso de los incapaces como de los menores de edad, que estos participen, en la medida de sus posibilidades, en el procedimiento de consentimiento informado (arts. 31.3, 32.2); e incluso, que el derecho nacional pueda establecer la firma del documento de consentimiento tanto por parte del incapaz, como del representante legal (art. 29.7)⁴⁰. Llama la atención, en cambio, que se prevea únicamente para los menores la necesidad de contar con su consentimiento expreso para continuar participando en el ensayo en el caso de que alcancen la mayoría de edad, y no haya previsión similar para el caso de que el incapaz recupere su capacidad (modificación o cese la situación de “incapacitación”). Sí lo prevé, en cualquier caso, la normativa interna española (art. 4.3 RD 1090/2015).

En el supuesto de ensayo clínico en mujeres embarazadas o en período de lactancia, se establece igualmente el principio de beneficio directo para la mujer o para el embrión, feto o niño tras el nacimiento. Si bien, excepcionalmente, también se permitiría un ensayo clínico sin cumplir con este principio, sujeto a requisitos adicionales (riesgo y carga mínimo, principio de necesidad, esto es, que no pueda realizarse con eficacia comparable en mujeres que no estén en esa situación, etc.). Adicionalmente se prevé que, en el caso de ensayos en mujeres en período de lactancia, se debe poner especial cuidado en evitar repercusiones negativas en la salud del niño.

Si nos fijamos en los requisitos generales que se establecen en los artículos 28 y 29 Reglamento europeo para la realización de un ensayo clínico, podemos observar que se prevén cuestiones como el balance riesgo-beneficio, la prestación del consentimiento por sustitución, la necesidad de adaptar la información al sujeto del ensayo y de atender a las necesidades de información de los colectivos de pacientes específicos, la obligación de diseñar el ensayo para reducir el dolor, riesgo, etc., entre otras.

40 La normativa española no lo ha hecho para las personas con la capacidad de obrar modificada (arts. 4 y 6 RD 1090/2015), estableciendo una regulación bastante confusa en este último precepto. Sí lo establece en el caso de menores a partir de los 12 años (como ya se recogía en la normativa anterior).

Así las cosas, los criterios específicos de protección para los colectivos vulnerables se centran fundamentalmente en la normativa europea en la exigencia de beneficio directo (que, como hemos visto, se puede excepcionar con ciertos requisitos), el principio de necesidad, con diferente alcance según se trate del colectivo de mujeres embarazadas o en período de lactancia o de personas sin capacidad/ menores; o para estos últimos, la relación directa con un problema de salud del incapaz/menor⁴¹. Ello responde, como hemos visto, a criterios reconocidos en diversos textos que han venido sirviendo de marco desde el punto de vista ético-jurídico a la investigación en seres humanos desde el pasado siglo. Textos que a su vez intentan evitar prácticas producidas en el pasado, en las que se acudía a este tipo de colectivos por la mayor facilidad para su reclutamiento⁴².

No obstante, nos podemos plantear, en particular en el colectivo de las personas con su capacidad de obrar limitada, en qué medida estas específicas formas de protección son acordes con normas que, desde el ámbito de los derechos humanos, buscan la potenciación de su autonomía. Así, por ejemplo, con la Convención de la ONU de los derechos de las personas con discapacidad de 16 de diciembre de 2006 (en adelante, CDPD)⁴³. Se ha dicho que la CDPD supone un trascendental cambio de paradigma en el tratamiento de la discapacidad, dejando atrás la perspectiva asistencial, propia del modelo médico que ha imperado durante años en las legislaciones de los distintos países, para incorporar el denominado mode-

41 Analiza Vieito Vilar, M., *ob. cit.*, págs. 232 y ss. las especificidades del Reglamento europeo para colectivos vulnerables en lo referente al diseño del ensayo y reclutamiento de participantes, destacando el principio de universalidad en el acceso a la participación.

42 Son conocidos casos de abusos en la realización de ensayos clínicos con ciertos colectivos, como el caso Willowbrook (niños con discapacidad mental) o el caso Tuskegee (varones afroamericanos de bajo nivel cultural). Sobre el tema, centrado en la experimentación en países de escasos recursos, puede verse De Lora, P., “Las fronteras de la experimentación con seres humanos: dilemas éticos en la realización de ensayos clínicos en países empobrecidos”, *Anuario de la Facultad de Derecho de la Universidad Autónoma de Madrid*, nº 18, 2014, págs. 67 y ss.

43 Que ha sido ratificada no solo por España (donde entró en vigor el 3-5-2008), sino también por la UE (que la ratificó el 23-1-2010).

lo social⁴⁴. En este sentido, el eje central en materia de discapacidad, más allá de la igualdad y la no discriminación, es la autonomía y la independencia de estas personas⁴⁵, cobrando desde el punto de vista jurídico un valor fundamental el igual reconocimiento como persona ante la ley, recogido en su artículo 12. Si nos referimos al ámbito de la investigación clínica, las referencias que se contienen en la Convención se centran en la necesidad de contar con el libre consentimiento para ser sometido a un experimento médico o científico (art. 15.1; consentimiento libre e informado que también se pide, con carácter general, para cualquier tratamiento en el ámbito de la salud, art. 25 CDPD)⁴⁶.

44 Sobre el modelo social y su plasmación en la CDPD, vid. Palacios, A., *El modelo social de la discapacidad: orígenes, caracterización y plasmación en la Convención Internacional sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad*, Cinca, Madrid, 2008, págs. 103 y ss. Indica Cuenca Gómez, P., *Los derechos fundamentales de las personas con discapacidad. Un análisis a la luz de la Convención de la ONU*, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, 2012, págs. 42, 56, que la Convención, junto al modelo social, asume también algunos aspectos del modelo de la diversidad y del socio-cultural de tratamiento de la discapacidad defendido por la comunidad sorda (sobre los diversos modelos pueden consultarse las págs. 26 y ss.). Para Álvarez Lata, N./Seoane, J. A., “El proceso de toma de decisiones de la persona con discapacidad. Una revisión de los modelos de representación y guarda a la luz de la Convención sobre los derechos de las personas con discapacidad”, *Derecho Privado y Constitución*, nº 24, 2010, págs. 17 y ss., los modelos médico, social y de la diversidad no sirven por sí solos para describir e interpretar la Convención, siendo necesario armonizar sus aportaciones, reforzando la relación entre factores internos o individuales y externos, sociales o contextuales. Para estos autores, el modelo biopsicosocial de la Clasificación internacional del funcionamiento, la discapacidad y la salud de la OMS (CIF, 2001), sirve de fundamento científico-conceptual a la CDPD; y, desde un punto de vista normativo, el modelo de los derechos humanos es el adecuado para describir e interpretar la Convención.

45 En este sentido, destacan Álvarez Lata, N./Seoane, J. A., *ob. cit.*, pág. 21, que el ideal normativo de la Convención y el modelo de los derechos no se colma con la igualdad formal, sino con la autonomía de las personas con discapacidad.

46 Como se ha señalado, si una persona con discapacidad recibe información accesible, adaptada a sus necesidades, en formato adecuado y las medidas de apoyos necesarias durante todo el proceso de toma de decisiones (adoptándose en dichas medidas las salvaguardas adecuadas

Es evidente que los términos de persona con discapacidad y persona “incapaz”⁴⁷ no son coincidentes, siendo el segundo más restringido. Para las personas con discapacidad, el art. 4.2 RD 1090/2015 español prevé que cuando el consentimiento lo tenga que prestar una persona con discapacidad la información se le ofrecerá en formatos adecuados, de manera accesible y comprensible, y que se arbitrarán las medidas de apoyo pertinentes para favorecer que pueda prestar por sí su consentimiento. Ahora bien, tanto la norma española como en el Reglamento europeo son bastante más rígidas en el otorgamiento del consentimiento cuando la capacidad de la persona ha sido modificada judicialmente (más la primera que la segunda), acudiendo básicamente al consentimiento por representación con escasa o nula participación del propio sujeto, lo que no es del todo acorde con la idea de capacidad progresiva señalada anteriormente, y llama la atención desde el punto de vista de la CDPD. En última instancia, como sabemos, lo que está en discusión con el modelo que incorpora la CDPD es el propio sistema de sustitución en la toma de decisiones imperante en nuestros ordenamientos (ej. los mecanismos de incapacitación judicial y nombramiento de representante legal;

conforme a lo previsto en el artículo 12.4 CDPD), no hay inconveniente para que consienta libremente su inclusión en una investigación clínica en igualdad de condiciones que el resto de las personas, sin que se produzca explotación y sin necesidad de establecer medidas paternalistas que la protejan; y no hacerlo supondría un trato discriminatorio (Barranco, M. C./Cuenca, P./Ramiro, M. A., “Capacidad jurídica y discapacidad: el artículo 12 de la Convención de derechos de las personas con discapacidad”, *Anuario de la Facultad de Derecho-Universidad de Alcalá*, V, 2012, págs. 69 y ss.).

- 47 Que es el que se ha utilizado en la traducción al español del Reglamento. Se trata de un término ambiguo, puesto que puede referirse a cualquier persona que no tenga capacidad plena de obrar por diversas circunstancias (edad, enfermedad...; y tanto a la persona incapaz de hecho, como aquella incapacitada judicialmente; esto es, incapaz e incapacitado no son términos sinónimos). En las últimas reformas producidas en el ordenamiento jurídico español, el término “incapacitado” está siendo sustituido por el de personas con su capacidad modificada judicialmente. Por ejemplo, en el propio RD 1090/2015 se utiliza esta expresión o en la última reforma operada en el año 2015 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre de autonomía del paciente (art. 9.3).

que se dice, deben eliminarse en favor de un sistema de apoyos, art. 12.3 CDPD⁴⁸). Lo que no obsta a que deban adoptarse salvaguardas específicas para evitar abusos (art. 12.4 CDPD), entre las que podrían incluirse alguna de las incorporadas por la normativa europea (misma enfermedad, riesgo mínimo...), o que (por ej. en casos de discapacidad mental relevante) una tercera persona intervenga en decisiones que le afecten velando por sus intereses (no sustituyendo en las decisiones)⁴⁹.

Recapitulación

La nueva normativa europea y, por extensión, la española de ensayos clínicos conllevan un cambio importante en el régimen de los ensayos clínicos con medicamentos. Como se ha visto, la idea es reducir la burocratización, aumentar la transparencia, agilizar y facilitar los procedimientos, entre otros y, con ello, potenciar la investigación clínica. Ahora bien, en el caso español, el texto del RD 1090/2015, como también hemos dicho, abusa de remisiones y contiene lagunas, lo que puede dificultar su aplicación. Por otra parte, conlleva un importante esfuerzo de coordinación entre los distintos agentes implicados, que habrá que ver si realmente funciona como se espera. Por lo demás, más de un año después de su

48 Así lo ha entendido el Comité de los derechos de las personas con discapacidad (que supervisa la aplicación de la CDPD por los Estados parte), insistiendo en la necesidad de que los Estados tomen medidas para elaborar leyes y políticas por las que se reemplacen los regímenes basados en la sustitución por otros de apoyo para la adopción de decisiones (Observación general nº 1, de abril 2014, sobre el artículo 12 CDPD). Para el Comité, mantener de forma paralela ambos sistemas no basta para cumplir con el art. 12 CDPD. *Vid.*, asimismo, Martínez-Pujalte, A. L., “Derechos en conflicto, conflicto de derechos: principales fricciones entre la Convención internacional sobre los derechos de las personas con discapacidad y la legislación nacional española”, en Pérez Bueno, L. C./De Lorenzo, R., *La Convención internacional sobre los derechos de las personas con discapacidad-2006/2016: una década de vigencia*, Cinca, Madrid, 2016, págs. 160 y ss.

49 En este sentido, Ramiro Avilés, M. A., “Investigación clínica y discapacidad. Una aproximación desde la Convención Internacional de los derechos de las personas con discapacidad”, *Teoría y Derecho*, nº 11, 2012, págs. 53 y ss.

aprobación, todavía faltan por desarrollar y aplicar algunos aspectos (por ejemplo, la puesta en funcionamiento de los nuevos CEIm y su convivencia con los CEI, cuestión a coordinar con las Comunidades Autónomas; así como, la implementación del portal y base de datos europea). Mención especial merecen los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención, figura que pretende dar cabida a investigaciones provenientes de centros de menor tamaño o sin ánimo comercial, pero que se puede encontrar con problemas en la práctica (ej., en cuanto a la cobertura de riesgos). Por tanto, habrá que esperar todavía un tiempo para poder ver el rodaje de la nueva normativa europea y española de ensayos clínicos y analizar si realmente se están consiguiendo los fines propuestos y todo ello sin merma de las garantías y derechos de los sujetos participantes.

Por otra parte, debe considerarse positiva la mayor atención que se presta a los colectivos vulnerables (que contrasta con la situación anterior, tanto en la Directiva europea como en la legislación española), en sintonía con los precedentes que a nivel internacional se venían ocupando de esta materia. En este aspecto, el desafío también se encuentra en encontrar el equilibrio entre universalizar el acceso, establecer medidas de protección y garantizar la autonomía de los participantes. Precisamente este último es uno de los aspectos donde se avanza lentamente, siendo su reflejo legislativo todavía tímido, en particular cuando se trata de personas con la capacidad de obrar modificada judicialmente.

Obligaciones del personal sanitario sobre alerta en farmacovigilancia humana

Blanca Soro Mateo*
María Dolores Rodríguez-Rabadán**

Marco normativo de la farmacovigilancia en España y en Europa

La regulación de mecanismos para la vigilancia de reacciones adversas de los medicamentos, o de lo que hoy llamamos farmacovigilancia fue abordada por los ordenamientos de nuestro entorno a raíz de la catástrofe de la Talidomida (1962). A partir de este momento se exige seguridad y eficacia demostrada con ensayos clínicos controlados para autorizar la comercialización y uso de medicamentos¹, así como para su mantenimiento en el mercado. La preocupación por las reacciones adversas de medicamentos autorizados comienza a sentirse y a ser abordada por el derecho, observándose una evolución en su tratamiento jurídico impulsada por el Derecho comunitario.

En España, a partir del reconocimiento del derecho a la protección de la salud *ex art. 43 CE* y con base en la competencia exclusiva del Estado sobre la legislación sobre los productos farmacéuticos (art. 149.1.16.^a CE), se dicta la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, cuyo art. 58 se ocupa de regular por primera

* Profesora Titular de Derecho Administrativo. Universidad de Murcia (CEBES).

** Graduada en Enfermería. Enfermera Especialista en Pediatría. Máster en Bioderecho (CEBES).

1 En los Estados Unidos en ese año se aprueban las enmiendas *Kefauver-Harris a la Food, Drugs and Cosmetics Act*. En 1964 también alteran su legislación Noruega y Suecia. Inglaterra aprueba su ley en 1968, Suiza llega a la Convención Intercantonal en 1971, Alemania promulga su Ley en 1976. En 1983 lo hace Austria, Bélgica y Grecia. Japón también ha introducido modificaciones legislativas en varias ocasiones desde 1961.

vez el sistema español de farmacovigilancia, que comprende las actividades que las Administraciones Sanitarias realizan para recoger y elaborar la información sobre reacciones adversas a los medicamentos. Se habla de información recibida y del deber genérico de colaboración de los médicos, farmacéuticos, enfermeros y demás profesionales sanitarios (art. 58.3).

La entonces Comunidad Económica Europea, por su parte, venía desarrollando desde 1965 una intensa actividad de armonización del derecho de los medicamentos, orientada a la defensa del interés de los pacientes y de los consumidores, la seguridad de los enfermos y la unificación del mercado europeo, aunque el despliegue y consolidación del Derecho comunitario del medicamento no se produce hasta 1995, con la creación de la Agencia Europea del medicamento². Así, hasta el año 2010, el marco normativo comunitario de la farmacovigilancia se encuentra conformado por la Directiva 2001/83/CE, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, el Reglamento (CE) n° 726/2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos y por el Reglamento (CE) n° 1394/2007 sobre medicamentos de terapia avanzada.

- 2 *Vid.* Reglamento (CEE) n° 2309/93 del Consejo, de 22 de julio de 1993, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.

Como advierte Madurga Sanz, se trata de una “corta andadura que se ha visto reforzada con un conjunto de normativas publicadas en diciembre de 2010 y que entraron en vigor a partir de julio de 2012. Como antecedentes, puede destacarse la Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (DO 1965, 22, pág. 369; EE 13/01, pág. 18), que ha sido modificada en varias ocasiones. Su art. 3 enuncia el principio según el cual sólo se podrá comercializar una especialidad farmacéutica en un Estado miembro cuando la autoridad competente de este Estado lo haya autorizado previamente en virtud de dicha Directiva o cuando se haya concedido una autorización conforme al Reglamento (CEE) n° 2309/93 del Consejo, de 22 de julio de 1993, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.

En una tercera etapa, esta normativa es modificada por el Reglamento (UE) n° 1235/2010, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano, los Reglamentos 726/2004 y 1394/2007. Asimismo, en estos años ven la luz la Directiva 2009/53/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de junio de 2009, por la que se modifican la Directiva 2001/82/CE y la Directiva 2001/83/CE, en lo relativo a las variaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos, garantizando que todas ellas, con independencia del procedimiento de autorización, nacional o europeo, estén sujetas a los mismos criterios de solicitud, evaluación y autorización y la Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.

En España, el marco normativo sobre evaluación, autorización, registro, fabricación, almacenamiento, distribución y seguimiento de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que hacen posible las garantías de seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos se reforzó mediante la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, que derogó la Ley 25/1990, del medicamento vigente hasta entonces. Esta nueva norma legal, que pronto fue desarrollada por el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, definió la actividad de farmacovigilancia como *actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos una vez comercializados, permitiendo así el seguimiento de los posibles efectos adversos de los medicamentos*³.

Desde la aprobación de la Ley 29/2006, se sucedieron diversas modificaciones en la regulación europea de algunas de las materias relacionadas con la farmacovigilancia de los medicamentos, entre otras cuestiones con el objeto de eliminar diferencias entre la normativa interna de los Estados miembros y garantizar tanto el correcto funcionamiento del mercado interior de los medicamentos, como un alto nivel de protección de la salud pública, de la salud de las personas y de los animales.

3 Art. 54.1 de la Ley 29/2006, de 26 de julio.

Lo anterior obligó al legislador español a revisar la normativa interna vigente. Y así, durante este período, nuestra normativa interna tuvo que adaptarse a la Directiva 2009/53/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de junio de 2009, mediante el Real Decreto 1091/2010, de 3 de septiembre de 2010, por el que se modifica el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, y el Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente.

Posteriormente, como señalábamos *supra*, veían la luz las Directivas 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, que modifica en lo que respecta a farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano y la Directiva 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, por la que se modifica, en lo relativo a la prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano.

Ante todo, este paquete normativo, el legislador español tuvo que adaptar de nuevo la normativa interna, lo cual tuvo lugar mediante la aprobación de la Ley 10/2013, de 24 de julio, que modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, para, posteriormente, proceder a la actualización correspondiente de su normativa de desarrollo. La Ley 10/2013 da nueva redacción al art. 53 de la Ley 29/2006. Así, el apartado 4 pasa a ser 3 y se introduce una modificación en el antiguo art. 53.3, de modo que, si en su redacción inicial se contempla que los titulares de la autorización también están obligados a comunicar a las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causadas por los medicamentos que fabrican o comercializan, de conformidad con las buenas prácticas de farmacovigilancia, a partir de la reforma, el parámetro a tener en cuenta para el cumplimiento de esta obligación son las directrices europeas sobre Buenas Prácticas de Farmacovigilancia⁴.

4 Disponibles en la siguiente web: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac05804fcdb1

Más recientemente, en virtud de la autorización conferida al Gobierno por la disposición final cuarta de la Ley 10/2013, de 24 de julio, ve la luz el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el Texto Refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Tal como dispone su exposición de Motivos, *tiene su razón de ser en la necesidad de dotar de una mayor seguridad jurídica a una regulación que se ha caracterizado por una continua sucesión de normas que han completado o modificado, de forma muy dispar, el texto original de la Ley 29/2006, de 26 de julio, lo que aconseja la aprobación de un texto único en el que se incluyan, debidamente armonizadas, todas las disposiciones aplicables en el ámbito de esta ley. El texto resultante debería tener, así, una vocación de estabilidad, una vez que se han culminado con éxito los necesarios procesos de consolidación y adaptación imprescindibles para asegurar la continuidad de la prestación pública sanitaria y mejorado los mecanismos de farmacovigilancia y de protección de la cadena de suministro.*

La alerta sobre efectos adversos en farmacovigilancia: obligaciones del personal sanitario

La regulación sobre farmacovigilancia fue abordada por el capítulo VI de la Ley 29/2006, de 26 de julio, bajo la rúbrica *De las garantías de seguimiento de la relación beneficio/riesgo en los medicamentos* (arts. 53-57 de la Ley 29/2006) y a día de hoy, con idéntico contenido, se encuentra regulada en los arts. 53 a 57 del Real Decreto Legislativo 1/2015. Si hasta entonces, la Ley 25/1990 del Medicamento había establecido un deber genérico de colaboración de los profesionales sanitarios con el sistema español de farmacovigilancia (art. 58.3)⁵, el art. 53 de la nueva Ley 29/2006 avanzó en la concreción del alcance de la obligación de comunica-

- 5 Establecía el art. 58 que: *1. El sistema español de farmacovigilancia, que coordinará el Ministerio de Sanidad y Consumo, integrará las actividades que las Administraciones Sanitarias realicen para recoger y elaborar la información sobre reacciones adversas a los medicamentos. 2. El Ministerio de Sanidad y Consumo evaluará la información recibida directamente o a través de otros programas y la integrará en los programas internacionales de farmacovigilancia. 3. En el Sistema Español de Farmacovigilancia estarán obligados a colaborar médicos, veterinarios, farmacéuticos, enfermeros y demás profesionales sanitarios.*

ción que incumbe a los profesionales sanitarios en este ámbito. Así, el aludido art. 53.2 de la Ley estableció que, *tienen el deber de comunicar con celeridad a los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de cada Comunidad Autónoma las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causadas por medicamentos.*

A la luz de este precepto, cabe hacer, al menos, dos consideraciones. Por un lado, a diferencia de lo que haría la Ley 25/1990 del medicamento, el nuevo precepto no concretó quiénes deben ser considerados profesionales sanitarios a estos efectos, esto es, hasta dónde alcanza el concepto de profesionales sanitarios, dada la multitud de agentes que, en principio, podrían ser encuadrados en tal categoría. Como se verá, esta categoría es concretada después a nivel reglamentario⁶. Y, en segundo término, el precepto en cuestión recurre a otro concepto jurídico indeterminado que dificultaría su aplicación, en la medida en que debía ser el profesional sanitario el que, con base en su apreciación, decidiera si la eventual sospecha sobre reacciones adversas revestía tal entidad que resultaba digna de ser comunicada a las autoridades competentes, dando cumplimiento de este modo al mandato del art. 53.2 de la Ley 29/2006, de 26 de julio. Se evoluciona, pues, de un deber genérico de colaboración a una obligación propiamente dicha de comunicación y de cuya omisión, como se verá, se derivarán consecuencias importantes.

6 El ámbito subjetivo de la obligación de comunicar sospecha de reacciones adversas se extiende, además, y en virtud del art. 53.3, a los titulares de la autorización, que *están obligados a comunicar a las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causadas por los medicamentos que fabrican o comercializan, de conformidad con las buenas prácticas de farmacovigilancia. Asimismo, estarán obligados a la actualización permanente de la información de seguridad del producto, a la ejecución de los planes de farmacovigilancia y programas de gestión de riesgos y a la realización de una evaluación continuada de la relación beneficio-riesgo del medicamento, conforme a las directrices nacionales y europeas en la materia. Cuando las autoridades sanitarias consideren que dicha información sobre seguridad interesa de forma relevante a la salud pública, garantizarán el acceso público a la misma.* Este precepto es desarrollado por el art. 8 del Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

El art. 53 de la Ley 29/2006 fue pronto desarrollado por el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano⁷. Concretamente su art. 7 se ocupa de concretar las obligaciones de los profesionales sanitarios formulada de modo genérico por el art. 53 de la Ley, por lo que al presente estudio interesa, en relación con la obligación de notificar las sospechas de reacción adversa de los medicamentos autorizados. Además, también se precisan algunas de las diversas profesiones que, a los efectos de la norma, quedan encuadradas como profesiones sanitarias. Así, dispone el precepto que:

Los médicos, farmacéuticos, dentistas, enfermeros y demás profesionales sanitarios tienen la obligación de: a) Notificar las sospechas de reacción adversa de los medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas y las de medicamentos no comercializados en España pero que se haya autorizado su importación según el artículo 24.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio. Estas notificaciones se enviarán lo más rápidamente posible al órgano competente en materia de farmacovigilancia de la comunidad autónoma correspondiente a su ámbito asistencial, mediante el formulario de recogida de sospechas de reacciones adversas (“tarjeta amarilla”). Se dará prioridad a la notificación de las reacciones adversas graves o inesperadas de cualquier medicamento y las relacionadas con los medicamentos nuevos identificados por el triángulo amarillo descrito en el artículo 8.2. Cuando las sospechas de reacción adversa sean consecuencia de un error de medicación, según la definición que aparece en el artículo 2.ñ), se podrá realizar la notificación siguiendo procedimientos especiales que se acordarán por el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia y que se recogerán en el documento de “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano”⁸.

- 7 De este modo, se continuó en la transposición de la Directiva 2001/83/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre, por la que se establece un código comunitario para medicamentos de uso humano, tras las novedades introducidas en la misma por la Directiva 2004/27/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004.
- 8 Continúa el precepto estableciendo otras obligaciones: *b) Conservar la documentación clínica de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, con el fin de completar o realizar el seguimiento, en caso necesario. c) Cooperar con el Sistema Español de Farmacovigilancia de*

Como puede comprobarse, resultan expresamente obligados los médicos, farmacéuticos, dentistas, enfermeros y demás profesionales sanitarios. De este modo, no queda claro si quedarían contemplados como “profesionales sanitarios” en dicho ámbito subjetivo también los auxiliares sanitarios, los psicólogos, los fisioterapeutas, los visitadores médicos y los técnicos especialistas sanitarios.

Por otra parte, y en relación con el alcance de la obligación de comunicación, por parte de los profesionales sanitarios, de *las sospechas de reacción adversa de los medicamentos autorizados, se establecen varias precisiones*. En primer término, la obligación afecta, no sólo a los medicamentos autorizados en España, sino también aquellos sobre los que haya recaído autorización de importación⁹. Por otra parte, según el art. 2 c) del Real Decreto 1344/2007, deberá entenderse por reacción adversa *Cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas. Este término incluye también todas las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de medicamentos, incluyendo las causadas por*

medicamentos de uso humano, proporcionando la información necesaria que éstos les soliciten para identificar, caracterizar o cuantificar reacciones adversas o para ampliar o completar la información sobre sospechas de reacciones adversas notificadas. d) Mantenerse informados sobre los datos de seguridad relativos a los medicamentos que habitualmente prescriban, dispensen o administren, y llevar a cabo en su ámbito asistencial las medidas de prevención de riesgos que se establezcan en la ficha técnica del medicamento, incluyendo las medidas formativas e informativas a los usuarios. e) Colaborar con los planes de gestión de riesgos, en particular de los medicamentos calificados como de especial control médico. f) Colaborar con los responsables de farmacovigilancia de los titulares de autorizaciones de comercialización, en caso de una sospecha de reacción adversa a uno de sus medicamentos, aportando la información que se precise para su posterior notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia por parte del titular. g) Colaborar, en calidad de expertos, con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los órganos competentes de las comunidades autónomas, en la evaluación de los problemas de seguridad de los medicamentos de uso humano.

9 Vid. artículo 24.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio.

*el uso fuera de las condiciones autorizadas y las causadas por errores de medicación. Se hace referencia a la ocurrencia de una respuesta nociva, aunque esta no sea inesperada, esto es, sea o no coherente con su ficha técnica*¹⁰. Asimismo, esta respuesta nociva no debe ser intencionada según el precepto, no alcanzándose a comprender entonces a qué se refiere la Ley cuando excluye reacciones adversas intencionadas que, a todas luces, supondrían la producción de un daño intencionado o doloso. En tercer término, quedan expresamente incluidas en el ámbito de aplicación del precepto las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de los medicamentos, uso fuera de las condiciones autorizadas y reacciones adversas causadas por error en la medicación. Esta regulación, a nuestro modo de ver, parece convertir al profesional sanitario en una suerte de detective sobre las circunstancias en que se desarrolla el uso del medicamento, que, ante la duda, deben comunicar la reacción adversa, so pena de error en la apreciación de la adversidad de la reacción. Finalmente, se anuncia un procedimiento especial que podrá utilizarse potestativamente para los casos en que *las sospechas de reacción adversa sean consecuencia de un error de medicación, según la definición que aparece en el artículo 2.ñ), esto es, cuando se trate de un fallo por acción u omisión en el proceso de tratamiento con medicamentos que ocasiona o puede ocasionar un daño en el paciente*¹¹. Por otra parte, por lo que se refiere a los efectos adversos derivados de errores de medicación, que ocasionen un daño en el paciente, serán considerados a efectos de su notificación como reacciones adversas, excepto aquellos derivados del fallo terapéutico por omisión de un tratamiento. Lógicamente, en estos casos la reacción adversa o daño se derivará precisamente del no consumo del medicamento indicado. En estas situaciones, *se podrá realizar la notificación siguiendo procedimientos especiales que se acordarán por el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia y que se recogerán en el documento de “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano”*.

10 No obstante, el art. 2 del Reglamento define en su apartado e) reacción adversa inesperada como, *cualquier reacción adversa cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en la ficha técnica*.

11 Repárese que, en este caso, el cumplimiento de la obligación de notificación supone el reconocimiento de un error en el ejercicio de la profesión.

Por otra parte, se establecen también precisiones de índole formal, ya que estas notificaciones se enviarán lo más rápidamente posible al órgano competente en materia de farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma correspondiente a su ámbito asistencial, mediante el formulario de recogida de sospechas de reacciones adversas o “tarjeta amarilla”¹².

El legislador, además, estableció que se *dará prioridad a la notificación de las reacciones adversas graves o inesperadas de cualquier medicamento y las relacionadas con los medicamentos nuevos identificados por el triángulo amarillo descrito en el artículo 8.2*. Por reacción adversa grave habrá de entenderse *cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, como las que ponen en riesgo al paciente o requieren una intervención para prevenir alguno de los desenlaces anteriores. Así mismo, a efectos de su notificación, se tratarán como graves todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento* (art. 2 d) del Real Decreto).

El Real Decreto 1344/2007 fue recientemente derogado a través del Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, reglamento que actualiza y adapta al progreso técnico la regulación hasta ahora vigente en esta materia, incorporando al ordenamiento jurídico interno las novedades introducidas por la Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, y por la Directiva 2012/26/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de octubre de 2012. La Directiva 2010/84 supone la superación del modelo reactivo de farmacovigilancia a un modelo proactivo que pretende anticiparse a estos problemas y así evitarlos, fomentando la participación ciudadana, implementando para ello un formulario

12 El art. 2 j) del Reglamento define tarjeta amarilla como *formulario para la notificación de sospechas de reacciones adversas, distribuida por los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de las comunidades autónomas a los profesionales sanitarios*.

electrónico para la comunicación de reacciones adversas por parte de profesionales sanitarios y ciudadanos.

En esta línea, y por lo que se refiere a la cuestión que nos ocupa, el nuevo Real Decreto 577/2013 procede a la ampliación de la definición de reacción adversa, de tal manera que incluye cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento (art. 2), incluyendo así las reacciones adversas derivadas de cualquier uso al margen de los términos de la autorización de comercialización, abuso y errores de medicación. También se procede al establecimiento de criterios claros acerca de las obligaciones y funciones de las partes responsables implicadas, reforzándose las obligaciones de los titulares de la autorización de comercialización encaminadas a identificar potenciales problemas de seguridad de forma proactiva. Cabe también señalar la incorporación de nuevas medidas para mejorar la transparencia y la comunicación sobre la seguridad de los medicamentos, que atienden al derecho a la información de los pacientes y los profesionales sanitarios, y al incremento de su participación y confianza en el sistema sanitario; en este sentido se posibilita además la participación de los ciudadanos en la notificación de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, ahora bien, con alcance distinto a la participación de los profesionales sanitarios, pues la participación de los ciudadanos no pasa de ser una posibilidad de colaboración de cuya omisión, en principio, no se derivan consecuencias jurídicas sancionadoras.

Las concretas obligaciones del personal sanitario se establecen en el art. 6 del Real Decreto 577/2013, según el cual los profesionales sanitarios tienen la obligación de:

1. Notificar las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas. Estas notificaciones se enviarán lo más rápidamente posible al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente a su ámbito asistencial, mediante cualquiera de las vías que éste ponga a su disposición. La dirección web para su notificación electrónica estará disponible en las fichas técnicas de los medicamentos. Se dará prioridad a la notificación de las sospechas de reacciones adversas graves o inesperadas de cualquier medicamento y las relacionadas con los medicamentos sujetos a un seguimiento adicional. Estos últimos estarán identificados mediante un símbolo, común para todo el

ámbito de la Unión Europea, que figurará en la información sobre el medicamento, de acuerdo con el artículo 12.5.

2. Notificar las sospechas de reacciones adversas de medicamentos no comercializados en España que se hayan obtenido a través de los procedimientos recogidos en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, de acuerdo con lo establecido en el mismo.
3. Cuando las sospechas de reacciones adversas sean consecuencia de un error de medicación, especificarán esta circunstancia en la tarjeta amarilla. Para este fin, se establecerán procedimientos especiales que se recogerán en el documento de Buenas Prácticas del Sistema Español de Farmacovigilancia.
4. Conservar durante al menos cinco años la documentación clínica de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, con el fin de completar o realizar el seguimiento, en caso necesario.
5. Cooperar con el Sistema Español de Farmacovigilancia, proporcionando la información necesaria que éste les pueda solicitar para ampliar o completar la información sobre sospechas de reacciones adversas notificadas.
6. En caso de que hayan notificado una sospecha de reacción adversa al titular de la autorización de comercialización, colaborar con éste aportando la información que se precise para su adecuada evaluación científica.
7. Mantenerse informados sobre los datos de seguridad relativos a los medicamentos que habitualmente prescriban, dispensen o administren, y llevar a cabo en su ámbito asistencial las medidas de prevención de riesgos que se establezcan en la ficha técnica del medicamento y cuantos procedimientos se acuerden para facilitar el cumplimiento de estas medidas, incluyendo las medidas formativas e informativas a los usuarios.
8. Colaborar con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las comunidades autónomas en cualquier solicitud de recogida sistemática de información encaminada a evaluar los riesgos de los medicamentos o el impacto de las medidas administrativas puestas en marcha para minimizarlos, incluyendo lo establecido en los planes de gestión de riesgos.

9. Colaborar, en calidad de expertos, con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y con los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia en aquello que se les solicite¹³.

El fundamento del establecimiento de obligaciones en materia de farmacovigilancia a los profesionales sanitarios se ha querido encontrar en la incapacidad de las Administraciones Públicas para, *motu proprio*, conocer todos los efectos adversos que se observan en relación con el suministro de medicamentos, en el secretismo de algunos investigadores que participan en ensayos clínicos y en la falta de incentivos para la comunicación de reacciones adversas por parte de los profesionales sanitarios. De este modo, la obligación de notificar las sospechas de reacciones adversas por parte del personal sanitario, que implica además la obligación de prevención y vigilancia de los pacientes medicados, se convierte en una fuente de información esencial para el ejercicio de la función pública de farmacovigilancia, que debe identificar precozmente los riesgos presentes en ámbitos de incertidumbre, como lo es el derivado del consumo de medicamentos.

Farmacovigilancia y responsabilidad de los profesionales sanitarios

Como ha quedado visto, las obligaciones del personal sanitario en sede de farmacovigilancia vienen establecidas detalladamente en el art. 6 del Real Decre-

- 13 Una vez comunicada la sospecha de reacción adversa, las Administraciones competentes, en caso de que exista o se sospeche razonablemente la existencia de un riesgo inminente y grave para la salud, podrán adoptar una serie de medidas cautelares contempladas en el art. 99 de la Ley, como la puesta en cuarentena, retirada del mercado y prohibición de utilización, así como la suspensión de actividades, publicidad y clausura provisional de establecimientos, centros o servicios, la suspensión de la elaboración, prescripción, dispensación y suministro de medicamentos y productos sanitarios en investigación, la limitación, prohibición, suspensión o sujeción a condiciones especiales de la fabricación, importación, comercialización, exportación, publicidad, puesta en servicio o utilización de los productos sanitarios, cosméticos o productos de cuidado personal, así como la puesta en cuarentena, la retirada del mercado y la recuperación de dichos productos.

to 577/2013, en la medida en que el art. 53 del Real Decreto Legislativo 1/2015, como hemos señalado *supra*, sólo contiene un deber genérico de colaboración de los profesionales sanitarios en este ámbito. En relación con ello, Doménech Pascual ha advertido de la vulneración que la regulación reglamentaria de los deberes de los profesionales sanitarios en el ámbito de la farmacovigilancia supone del principio de reserva de Ley albergado por el art. 53.1 de la CE, máxime, advirtió, cuando el art. 101.2. a 2ª de la Ley de 2006 tipifica como infracción administrativa leve el incumplimiento de los mismos¹⁴. A su juicio, resultaría admisible la remisión a normas infralegales de la regulación de algunos aspectos técnicos y cambiantes en la materia, pero nada justifica soslayar la definición legal de elementos esenciales de la obligación que en este ámbito incumbe a los profesionales sanitarios. Esta lamentable regulación se agrava, además, en la medida en que se establecen, a su vez, remisiones a documentos técnicos para cuya aprobación no se ha seguido la tramitación reglamentaria¹⁵. Se refiere a las circulares de la Agencia española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS) que imponen la utilización de medios telemáticos en estas comunicaciones¹⁶. Sobre esta cuestión, en el caso de que se apreciara incumplimiento de esta obligación por parte del profesional sanitario, se plantearía, del mismo modo, la vulneración del principio de legalidad en el ámbito sancionador.

Por otra parte, debe precisarse que además del régimen de responsabilidad administrativa al que nos hemos referido, que contempla a día de hoy el Real

14 A día de hoy, dicha infracción se encuentra tipificada como infracción leve en el art. 111.2. a 2ª del Real Decreto Legislativo 1/2015, a la que le corresponde una sanción de 6.000 a 30.000 euros (art. 114), en función de la negligencia e intencionalidad del sujeto infractor, fraude, connivencia, incumplimiento de las advertencias previas, cifra de negocios de la empresa, número de personas afectadas, perjuicio causado, beneficios obtenidos a causa de la infracción, permanencia o transitoriedad de los riesgos y reincidencia por comisión en el término de un año de más de una infracción de la misma naturaleza cuando así haya sido declarado por resolución firme.

15 Doménech Pascual, G., *El régimen jurídico de la farmacovigilancia*, Thomson-Aranzadi, 2009, págs. 83-87.

16 Sobre la imposición de la obligación de utilización de medios telemáticos, *vid.* Valero Torrijos, J., *El régimen jurídico de la e-Administración*, Comares, Granada, 2003, págs. 34 y ss.

Decreto Legislativo 1/2015, si del incumplimiento de las obligaciones en sede de farmacovigilancia se ocasiona un daño o perjuicio a un particular, el profesional sanitario podrá responder además civilmente *ex art. 1.902 del CC*, en el caso de que se trate de una omisión cometida por un profesional sanitario que desarrolla su actividad en el ámbito de la asistencia sanitaria privada. Para ello será necesario probar la intervención de dolo o culpa, lo cual resultará fácilmente demostrable si se prueba la comisión de la infracción de la obligación de comunicación¹⁷. Sin embargo, responderá de modo directo la Administración sanitaria en el caso de que la referida omisión haya sido cometida por un profesional sanitario que preste sus servicios en el ámbito público de la asistencia sanitaria, en cuyo caso, aquella, si se declarara responsable de conformidad con las Leyes 39/2015 y 40/2015, deberá entablar la correspondiente acción de regreso frente al concreto profesional de cuya omisión se haya derivado el daño que se le imputa, siempre que se aprecie que la omisión de la obligación de comunicación constituye un supuesto de dolo o culpa grave, lo cual, a todas luces, resultará asimismo sencillo de demostrar cuando previamente se haya apreciado la comisión de la infracción prevista en el art. 111 del Real Decreto Legislativo 1/2015.

Participación ciudadana en la comunicación de reacciones adversas a los medicamentos

La realidad socio-sanitaria de las últimas décadas, donde los pacientes van interviniendo más activamente en todo lo relacionado con su salud, va calando en la farmacovigilancia. Si los ciudadanos disponen de la información y formación adecuadas pueden detectar y comunicar si un medicamento no les proporciona el efecto esperado, desempeñando un papel importante ante la sospecha de una reacción adversa.

En España, lo que en el año 2002 era considerado una responsabilidad compartida por las autoridades competentes, los titulares de la autorización de co-

17 La responsabilidad civil del profesional sanitario en materia de farmacovigilancia es, sin duda, una manifestación de la privatización de la farmacovigilancia, Doménech Pascual, G., *ibídem*, págs. 151 y ss.

mercionalización y los profesionales sanitarios¹⁸, actualmente ha cambiado. La transposición de la Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, ha supuesto, entre otras cosas posibilitar la participación de los ciudadanos en la notificación de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos¹⁹. El art. 7, del ya citado Real Decreto 577/2013, de 26 de julio posibilita la participación de los ciudadanos en la notificación, ahora bien, con un alcance distinto a la participación de los profesionales sanitarios, pues la participación de los ciudadanos no pasa de ser una posibilidad de colaboración de cuya omisión, en principio, no se derivan consecuencias jurídicas sancionadoras²⁰. En nuestra opinión, resulta acertado incorporar esta previsión, en la medida en que consideramos que los ciudadanos pueden y deben adoptar un papel activo porque, *las informaciones de los pacientes son más ricas en sus descripciones de conductas y sentimientos que las que proceden de profesionales sanitarios y a menudo explican mejor la naturaleza, significado y consecuencias de las reacciones adversas a medicamentos*²¹.

La notificación directa del paciente, a día de hoy, se puede realizar a través de la AEMPS vía *on-line* en la siguiente dirección: <https://www.notificaram.es>²² y

- 18 Real Decreto 711/2002, de 19 de julio, por el que se aprueba la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
- 19 *Vid.* Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se aprueba la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
- 20 El art. 7 dispone que *Los ciudadanos podrán notificar sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, bien poniéndolas en conocimiento de los profesionales sanitarios quienes, una vez realizada su valoración clínica, las pondrán en conocimiento del Sistema Español de Farmacovigilancia, o bien directamente al Sistema Español de Farmacovigilancia. Esto último se facilitará a través de un formulario electrónico en página web, cuyo acceso estará indicado en el prospecto de cada medicamento.*
- 21 Salgueiro, M. D., Jimeno, F.J., Aguirre, C., García, M., Ordóñez, L., & Manso, G., “La notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos en España”, en *Farm Hosp*, 37(1), 2013, págs. 65-71.
- 22 Web oficial de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2016). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. “Notificación directa de reacciones adversas a medicamentos”, recuperado de: <https://www.notificaram.es>

serán las CCAA las que podrán aportar formas alternativas de comunicación para que los ciudadanos puedan realizar una notificación directa.

En otros países ofrecen a la población más recursos para notificar reacciones adversas. En México, por ejemplo, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) de la Secretaría de Salud ofrece a los ciudadanos la posibilidad de realizar una notificación directa de reacción adversa a través de un formulario *on line* en la web, correo electrónico, llamada telefónica o correo postal²³.

Por otra parte, debemos tener en cuenta que en España las personas mayores o iguales a 66 años que usan Internet no alcanza el 10% de la población²⁴, por tanto, la propuesta de la AEMPS de incluir en la ficha técnica de los medicamentos (prospecto) únicamente una dirección web se muestra insuficiente para conseguir los objetivos perseguidos. Si lo que se pretende es fomentar que el ciudadano que más medicamentos consume, generalmente el de avanzada edad, disponga de una vía ágil y directa de comunicación con el organismo coordinador del Sistema Español de Farmacovigilancia, podría ser de gran ayuda facilitar métodos más tradicionales de comunicación, como sería la existencia de un número de teléfono gratuito.

A título de ejemplo, y a la luz de los datos disponibles más recientes en relación con las notificaciones practicadas en la Región de Murcia²⁵, de las 142 notificaciones realizadas a través de “tarjeta amarilla” en 2015, solamente 4 fueron notificaciones directas de pacientes. Otros estudios, que sistematizan el análisis de la cuestión en Reino Unido, Países Bajos y Australia, llegan a la conclusión de que los obstáculos que encontraron los pacientes a la hora de notificar RAM son muchos, refiriéndose al escaso conocimiento sobre los sistemas de notificación —en puridad, se trata de la principal barrera—, confusión acerca de quién debe notificar las RAM, dificultades en relación con los procedimientos de notificación, falta

23 Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Secretaría de Salud, México. “Cómo notificar una sospecha de reacción adversa”, 2016, recuperado de: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Como-notificar-una-sospecha-de-reaccion-adversa.aspx>

24 BBVA Research (2016, enero). Uso de Internet en España: aproximación generacional (3).

25 Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios de la Región de Murcia. Boletín de *Farmacovigilancia* de la Región de Murcia, 2016, nº 39, págs. 1-4.

de retroalimentación de los informes presentados, costes de envío y resolución de las reacciones adversas²⁶.

No es suficiente, pues, con una mera regulación moderna y actualizada, que ampare diversas vías de comunicación. Las autoridades sanitarias competentes deben dotar de recursos económicos a las Administraciones, por un lado, y formar e informar a los ciudadanos, por otro. Estas carencias se reflejan de forma numérica en las estadísticas que publican las CCAA sobre notificaciones RAM, pues la notificación directa de los ciudadanos es significativamente menor que la realizada por los profesionales sanitarios.

Cuestiones prácticas sobre la farmacovigilancia en el ámbito sanitario

La preocupación por todo lo relacionado con los medicamentos y su regulación tiene un papel destacado en las prácticas sanitarias de todos los países. Muestra de ello es el nutrido desarrollo legislativo que existe sobre el tema como consecuencia de la incorporación de continuas actualizaciones.

En España, han tenido lugar reformas legales dirigidas a la transposición del Derecho comunitario, por un lado, y la adaptación al progreso e investigación, a los cambios económico-sociales. Además, se incorpora la consideración de los medicamentos de última generación y los nuevos planteamientos ético-legales que se suscitan en este ámbito. Como resultado, contamos con una regulación en cierto modo “farragosa”, que lleva a un porcentaje de comunicación más bajo del esperado. Siguiendo a Pitts *et al.*, *consideramos la farmacovigilancia un problema tanto de gestión como de salud pública*²⁷.

El Comité Técnico del Servicio Español de Farmacovigilancia (SEFV) aprobó en 2000 un documento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia²⁸, centrado en

26 Al Dweik, R., Stacey, D., Kohen, D., & Yaya, S., “Factors Affecting Patient Reporting of Adverse Drug Reactions: A Systematic Review”, *Br J Clin Pharmacol*, 2016, p. 8. doi: 10.1111/bcp.13159

27 Pitts, P.J., Louet, H.L., Moride, Y., & Cont, R.M., “21st Century pharmacovigilance: Efforts, roles and responsibilities”, *The Lancet Oncology*, 17(11), 2016, págs. e486-e492.

28 Consultado en: https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/BP-FV-SEFV_octubre-2008.pdf

los medicamentos de uso humano. El objetivo del mismo es garantizar la autenticidad y calidad de los datos recogidos, la confidencialidad (tanto de pacientes como de profesionales sanitarios) y el uso de criterios homogéneos en la gestión de la información recogida²⁹. Debe tenerse en cuenta que las iniciativas en este sentido deben ser aplaudidas, en la medida en que actualmente, “las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) disminuyen sensiblemente la calidad de vida de los pacientes, aumentan las hospitalizaciones, prolongan las estancias hospitalarias y aumentan la mortalidad. Además, los costes económicos de las RAM para los sistemas sanitarios son enormes”³⁰.

Como consecuencia de la distancia entre las previsiones normativas y la realidad práctica en materia de farmacovigilancia, surgen organizaciones como la *International Society of Drug Bulletins* (ISDB). Se trata de una asociación internacional de boletines sobre medicamentos y terapéutica, independientes de la industria farmacéutica³¹. Publicaron la denominada Declaración de Berlín (2005), la cual ya anticipaba propuestas que a día de hoy siguen de rigurosa actualidad. Dicho documento pone en evidencia los siguientes problemas, a los que se enfrenta la farmacovigilancia³²:

- Los sistemas de farmacovigilancia no están adecuadamente organizados ni financiados para responder de manera óptima a las necesidades de pacientes y del público en general.
- La información sobre las RAM es a menudo pobre y secreta.
- Los profesionales sanitarios están poco implicados en la farmacovigilancia, ya que no se les motiva lo suficiente. Lo que deriva en una tasa de notificación de RAM muy baja.

29 Estas actividades de buenas prácticas en Farmacovigilancia se incorporan por primera vez a un texto legal en el artículo 2 del derogado RD 711/2002, de 19 de julio. Aunque, no es hasta el RD 577/2013, de 26 de julio, que no incorpora el legislador dos matices importantes: que son normas y recomendaciones elaboradas por el Comité Técnico del Sistema Español de Farmacovigilancia y que tiene en cuenta las directrices europeas.

30 Osakidetza, *Infac*, 14(5), 2006, págs. 19-22.

31 Su página web se puede consultar en: <http://www.isdbweb.org>

32 Comité Editorial de las Áreas 1, 2, 3 y 7 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. “Seguridad de medicamentos: farmacovigilancia, una asignatura pendiente”, en *Notas Farmacoter*, nº 16, 2009, págs. 18-19.

- La información que reciben los pacientes sobre las RAM es insuficiente y poco comprensible. No está redactada en un lenguaje fácilmente comprensible y, además, en ocasiones, el paciente no recibe una información adecuada sobre el balance beneficio/riesgo de su tratamiento.

Las notificaciones de sospecha de RAM, en España, se pueden realizar en los siguientes formatos, según la AEMPS. Por una parte, los profesionales sanitarios, pueden llevar a cabo la notificación directamente a través del formulario “tarjeta amarilla” o del portal www.notificaRAM.es, o indirectamente, a través de los laboratorios farmacéuticos titulares de los medicamentos. Por su parte, los ciudadanos, directamente a través del portal www.notificaRAM.es, o indirectamente a través de los profesionales sanitarios. Todo ello, sin perjuicio de los medios adicionales que puedan ofrecer cada uno de los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia disponibles (más las dos unidades de Ceuta y Melilla que colaboran directamente con la AEMPS). A continuación, los casos notificados en España se remiten electrónicamente a la base de datos europea *Eudra Vigilance* (www.adrreports.eu/es), y a la base de datos internacional *Vigibase* del UMC-OMS (www.vigiaccess.org)³³.

Resta por referirnos a las denominadas “notificaciones en situaciones especiales”, también reguladas por el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio. En primer lugar, por lo que se refiere a los *medicamentos en fase de investigación (uso compasivo)*, esta notificación se realiza directamente de forma telemática por el profesional sanitario o centro hospitalario responsable del tratamiento y, en el caso de reacción grave reconocida por el solicitante de la autorización de comercialización, éste debe comunicarla directamente a la base de datos FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas)³⁴; en relación con los *medicamentos no autorizados en España, y medicamentos autorizados en España empleados en condiciones diferentes a las descritas en su ficha técnica*, en ambos casos se sigue el protocolo habitual de notificación.

La AEMPS informa en su web de que en todos los casos las notificaciones de sospecha de RAM ayudan a valorar el beneficio-riesgo de los medicamentos.

33 Tríptico informativo de la AEMPS. Consultado en: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/docs/triptico-sefvh.pdf>

34 No tiene acceso libre, requiere certificado de cliente.

Y, además, advierte que las notificaciones reportadas en España son consideradas dentro del contexto europeo a través del PRAC (Comité Europeo para la Gestión de Riesgos en Farmacovigilancia). Dicho Comité coordina el trabajo de todas las Agencias que forman parte de la EMA (Agencia Europea del Medicamento).

Algunos apuntes sobre farmacovigilancia y el principio de precaución

Debe decirse que, en ámbitos de incertidumbre, el Derecho comunitario suele conceder a los Estados miembros libertad para adoptar medidas tendentes a garantizar el derecho a la salud, para alcanzar el nivel de calidad previamente fijado. Estas decisiones, inspiradas en el principio de precaución, deben basarse en una previa evaluación del riesgo, la cual es realizada por el sector científico. En el caso de la farmacovigilancia, además, como ha quedado visto se responsabiliza también a los profesionales sanitarios.

Por lo que se refiere al sector científico, procede que nos detengamos en recalcar la necesaria independencia, competencia y experiencia del sector científico, así como en la eventual posibilidad de responsabilizarlo. Porque, de quién es la responsabilidad de las organizaciones científicas internacionales en las que se basan las soluciones arbitradas por el Derecho comunitario o de las agencias nacionales, en las que también se basan decisiones normativas y administrativas en ámbitos de incertidumbre en defecto de armonización o en situaciones excepcionales en las que cabe tomar la iniciativa a los Estados miembros. Coti Varela ofrece una respuesta negativa a este interrogante, en la medida en que éstas organizaciones que integran el sector científico no adoptan decisiones definitivas, sino que sólo ofrecen recomendaciones. No obstante, es cierto que, por ejemplo, la OMS está controlada por los Estados miembros, y, sobre este extremo el autor denuncia que no se difunde la identidad de los comités de expertos, que existe una opacidad del procedimiento de conflicto de intereses y que los lobbies encuentran demasiada facilidad para introducir sus argumentos en los discursos de la OMS³⁵.

35 Coti Varela, “Quelles responsabilités pour les décisions des organisations scientifiques internationales”, en AAVV, *Droit, Sciences, et techniques, quelles responsabilités? (Actes du colloque*

De todos los conflictos de intereses presentes en la OMS, el autor se refiere a los que se producen entre intereses públicos y privados, destacando que estos últimos se introducen en la OMS a través de canales encubiertos como la financiación y las reuniones informales de expertos que trabajan para laboratorios. Denuncia, asimismo, que no se publican las declaraciones de inexistencia de conflictos de intereses ni de la composición de los Comités de urgencia, lo cual es una evidencia de la finalmente contaminada decisión de la OMS, consecuencia lógica de la privatización progresiva de la ciencia y de la pérdida de control del Estado sobre las organizaciones internacionales científicas. En este sentido apunta que, siendo EE.UU. el Estado que más contribuye a la financiación de la OMS, es normal que este estado y su industria tenga tanta influencia. El autor propone, para reducir los conflictos de intereses en el seno de la OMS, esto es, para incrementar su independencia, que los Estados miembros incrementen su financiación (consiguiendo de este modo que se reduzca la financiación privada reduciendo así la influencia del sector) e incrementar la transparencia de la OMS sobre financiación y requisitos exigidos a los donantes, mejorando asimismo los procedimientos de evaluación de conflictos de intereses de los científicos y publicando íntegramente las opiniones de los expertos, en lugar de resúmenes generales³⁶. Todo ello en aras de

international organisé les 25 et 26 mars 2011 par le Réseau Droit, Science et techniques au Palais du Luxembourg à Paris), Lexis Nexis, 2011, pág. 34.

- 36 Coti Varela, *ibidem*, pág. 49. Sobre la fiabilidad de los expertos, la fragilidad de las ciencias de la vida, abunda Delhoste en Marie-France Delhoste, “La lenguaje scientifique dans la norme juridique”, en AAVV, *Incertitude juridique incertitude scientifique, Les cahiers du crideau*, núm. 3, Pulim, 2000, págs. 70-71. Para que la EFSA, y las agencias que evalúan riesgos, sean independientes, es preciso que los intereses que puedan tener sus asesores científicos no influyan en el sentido de las evaluaciones. Esto se trata de garantizar, en el caso de la EFSA, por medio de declaraciones de intereses que se publican periódicamente para que puedan ser conocidas por todos. Recuerda Girela, M.A., “Los principios generales del derecho alimentario... El art. 5.2 LSAN establece que “en la gestión del riesgo, que se llevará a cabo de manera coordinada entre las autoridades competentes, deberán tenerse en cuenta, el principio de cautela, los resultados de la evaluación del riesgo, en especial, los informes y dictámenes emanados de la AESA, de la AESAN y de los organismos equivalentes de las comunidades autónomas”, *Revista de derecho de la Unión Europea*, nº 26, enero-junio 2014, pág. 174. Recuérdese en sede de transparencia

una impermeable adopción de decisiones de conformidad con el estado real de los conocimientos científicos resultado de la producción científica independiente procedente de todos los canales de información disponibles. En este sentido, la diligencia que se le debe exigir a los poderes públicos, cuando están en juego derechos humanos es la máxima posible, a la hora de hacerse con el estado del conocimiento científico³⁷.

No obstante, los poderes públicos también van a tener en cuenta otras variables como la opinión pública y el análisis coste beneficio de la medida. De este modo, puede apreciarse una parte política en la decisión, esto es, una parte no científica que complicará el control de la discrecionalidad y por tanto la posible imputación de responsabilidad por omisión. Así, la decisión pública sobre el riesgo permitido no debe basarse exclusivamente en el conocimiento científico existente, sino que debe venir acompañada de una reflexión ética, en la medida en que el principio de precaución tiene la virtualidad de transformar el contenido de la responsabilidad jurídica, y se comienza a exigir una actuación y respuesta en casos de incertidumbre tan pronto como sea posible³⁸. El problema que se plantea,

que el art. 38 del Reglamento (CE) 178/2002 obliga a hacer públicos los órdenes del día y las actas del Comité Científico y de las comisiones técnicas científicas de la EFSA, haciendo constar siempre las opiniones minoritarias, la información en la que se basen sus dictámenes, las declaraciones anuales de intereses hechos por sus miembros, los resultados de sus estudios científicos, el informe anual sobre sus actividades, y las peticiones de dictamen científico formuladas por el Parlamento Europeo, la Comisión o un Estado miembro que se hayan desestimado o modificado, y los motivos de la denegación o modificación.

37 Como ha entendido Recuerda Girela, M.A., Los científicos deben ser asesores en los aspectos técnico-científicos de la regulación alimentaria. Ni toda la regulación alimentaria se constriñe al conocimiento técnico-científico, ni la ciencia es el único criterio que han de seguir las normas alimentarias. Sin duda, la investigación científica, con sus luces y sus sombras, tiene un peso muy importante en la decisión política, en Recuerda Girela, M.A., “Los principios generales del derecho alimentario”, *Revista de derecho de la Unión Europea*, nº 26, enero-junio 2014, pág. 172. Sobre el condicionamiento del poder político de parte de la investigación científica, *vid.* Esteve Pardo, J., *El desconcierto del Leviatán. Política y Derecho ante las incertidumbres de la ciencia*, Marcial Pons, Madrid, 2009, pág. 60.

38 STJUE *Pficer-Conseil*, de 11 de septiembre de 2002 (C-13/1999).

cuando el principio de precaución es aplicado como parámetro de control de la actividad administrativa es que los jueces y Tribunales no cuentan con los medios suficientes para pronunciarse.

Los poderes públicos, en estos ámbitos, para aplicar el principio de precaución como infranqueable límite de la discrecionalidad, deben hacer caso omiso de intereses privados frente a la defensa del interés general. Así, defendemos que los loobyes o grupos de presión sólo deberían tener su virtualidad en esferas en las que la discrecionalidad reguladora no se encuentra limitada por derechos fundamentales, no comprometa derechos tan preciados como la propia vida y salud de las personas.

Desde diversas instancias se está alertando de los efectos económicos y para la salud y el medio ambiente derivados de ciertas actitudes pasivas de los poderes públicos a la hora de tomar decisiones en campos de incertidumbre científica.

En este sentido, los principios que, a nuestro juicio, deben dirimir los conflictos que se planteen a la hora de decidir en supuestos de incerteza son los de *proporcionalidad, razonabilidad y cautela o precaución*. Ello permite e incluso recomienda actuar antes de que existan pruebas fehacientes del daño, especialmente, como es el caso que nos ocupa, cuando los perjuicios se dilatan en el espacio y en el tiempo y son de naturaleza irreversible, por afectar a bienes como la salud y el medio ambiente. No obstante, por regla general, en la práctica no se reacciona de modo temprano sino, a veces, cuando las evidencias pueden apreciarse sin mayores análisis científicos. Además, el principio de precaución se debe aplicar cuando la evaluación científica no permite determinar el riesgo con suficiente certeza, especialmente en el contexto de una creciente exposición de la población, incluidos en especial grupos vulnerables como la juventud y los niños-as, aspecto que podría generar costes humanos y económicos extremadamente elevados por no actuar si se hace caso omiso de las alertas tempranas.

Por lo que se refiere a la necesaria independencia de la ciencia, invocada en los contextos en los que rige la incertidumbre, para una correcta aplicación del principio de precaución, tanto por parte de los legisladores como por parte de las administraciones públicas, tanto en el ámbito europeo como en el interno de cada uno de los Estados, es necesario que el asesoramiento científico que respalde las decisiones esté regido por los *principios de excelencia, independencia y transparen-*

cia³⁹, y esta es la ratio que los órganos jurisdiccionales europeos y nacionales han de tener en cuenta a la hora de valorar la existencia de arbitrariedad o no en las decisiones que se adopten pretendidamente con base al principio de precaución. Recuérdese que la Sentencia del Tribunal de primera instancia europeo *Pfizer Animal Health*, dispuso que para una correcta aplicación del principio de precaución, las instituciones europeas no quedan vinculadas por los resultados que arrojen los informes científicos y técnicos, ya que la legitimación política para la adopción de estas decisiones recae sobre las instituciones europeas, en la medida en que la legitimación científica que poseen estos órganos consultivos científicos no les confiere facultades para el ejercicio de la potestad legislativa.

En efecto, la independencia y la credibilidad de los expertos científicos es crucial para lograr una valoración equilibrada y transparente de los posibles efectos negativos para el medio ambiente y la salud humana de ciertos productos o procesos, por ello también el Consejo de Europa considera que se debe prestar

39 Sobre el carácter incompleto de los estudios que a veces acompañan a las decisiones administrativas, *vid.* Corti Varela, J., “Implicaciones de la reciente autorización de comercialización para el consumo humano del salmón modificado genéticamente”, *Ius Et Scientia*, 1(1), 2015, págs. 93-109, disponible en: <http://institucional.us.es/iusetscientia/index.php/ies/article/view/21>, en especial págs. 104 y 105. Entiende el autor, refiriéndose al salmón transgénico recientemente autorizado en EE.UU., que “*En su informe de 2010, la agencia ya había declarado que el salmón AquAdvantage era “as safe as food from conventional Atlantic salmon”, y ha vuelto a arribar a la misma conclusión en su informe definitivo de 2015. En ambos casos para llegar a esta conclusión la empresa solicitante comparó salmones genéticamente modificados con otros convencionales para evaluar si había diferencias en cuanto a sus características nutricionales. En ningún caso se realizaron estudios sobre la interacción que podría tener el ADN recombinante con otros genes de los salmones. Tampoco se evaluó la estabilidad molecular de la modificación más allá de las 7 generaciones a las cuales se limitó el grupo de especímenes estudiados ...* En relación con los riesgos ambientales, hay que señalar que la FDA carecía de experiencia en la evaluación de este tipo de riesgos²⁸. Sorprendentemente, durante la evaluación del *AquAdvantage* la FDA no solicitó asesoramiento ni a la EPA ni a la USDA, a pesar de las múltiples recomendaciones realizadas por un panel de expertos en biología marina tal como recoge la consulta pública de 2010.

atención a los científicos que dan la alerta temprana y protegerlos⁴⁰ (5.3). La alerta temprana a veces es mantenida en secreto por razones políticas. Otras veces no es detectada por la complejidad de acceder a los conocimientos publicados en lengua inglesa. Pero el grado de reprochabilidad del desconocimiento de estas alertas tempranas debe ser distinto para el sector y para la Administración. Si elementales exigencias de seguridad jurídica no pueden hacer en todo caso recaer en el sector las consecuencias jurídicas de su actividad, tenida por inocua conforme a Derecho y según el estado dominante de la ciencia, en el caso de la autoridad pública, el nivel de exigencia de diligencia a la hora de acceder a la ciencia debe ser razonablemente superior⁴¹.

40 Resolución de la Asamblea Parlamentaria del Consejo de Europa nº 815, de 27 de mayo de 2011, sobre Peligros potenciales de los campos electromagnéticos y sus efectos en el medio ambiente, apartado 5.3.

41 En este sentido, muy acertadamente, Salvador Coderech ha señalado que “Las conjeturas, en ese sentido, razonables —que circulan como propuestas de investigación sensatas para la comunidad científica— deben ser tenidas en cuenta por el fabricante de la misma manera que lo son en la comunidad en la que se generan. En cualquier caso, puede resultar útil complementar el grado de certeza científica de una información con la entidad del peligro a que dicha información apunta. Así, cuando el peligro presumido en un producto es verdaderamente grave, cabe exigir al fabricante que no excluya la consideración de opiniones aisladas o hipótesis no definitivamente contrastadas pero que posean una mínima fundamentación científica”, Salvador Coderch, P., y Rubí Puig, A., “Riesgos de desarrollo y evaluación judicial del carácter científico de dictámenes periciales”, *Revista InDret*, 1/2008, Barcelona, 2008, pág. 36. Resulta interesante a este respecto la Declaración sobre la ciencia y el uso del saber científico adoptada por la Conferencia mundial sobre la ciencia de la UNESCO, el 1 de julio 1999, que dispone expresamente que *Hay que garantizar la libre circulación de la información sobre todas las utilidades y consecuencias posibles de los nuevos descubrimientos y tecnologías, a fin de que las cuestiones éticas se puedan debatir de modo apropiado. Todos los países deben adoptar medidas adecuadas en relación con los aspectos éticos de la práctica científica y del uso del conocimiento científico y sus aplicaciones. Dichas medidas deberían incluir las debidas garantías procesales para que las divergencias de opinión y quienes las expresan sean tratados con equidad y consideración*. El texto de la Declaración puede consultarse en el siguiente enlace: http://www.unesco.org/science/wcs/esp/declaracion_s.htm

En Francia se ha creado una autoridad con personalidad jurídica, la Comisión Nacional de ética y alerta ambiental y de salud pública por Ley nº 2013-316, de 16 de abril de 2013 relativa a la independencia de los expertos en materia de salud y medio ambiente y de protección de los denunciantes, que tiene como misión proteger a los denunciantes y asegurar la deontología de los organismos de estudio, el seguimiento de los daños ambientales por hallazgo y remisión a los Tribunales de Justicia para su reparación prefinanciando medidas. No obstante, la existencia de esta autoridad no supone un filtro a los solicitantes, pues ello sería contrario al Convenio de Arhuus, de modo que no es necesario pasar por dicha autoridad en todo caso, siendo posible utilizar las vías ordinarias de denuncia y, en el caso de la farmacovigilancia, resultando preceptivo el cumplimiento de la obligación correspondiente en el caso del personal sanitario.

Por último, quizá lo más difícil, es necesario aumentar la financiación pública de la investigación independiente para evaluar los riesgos para la salud de las actividades sobre las que existe incertidumbre sobre los efectos que generan en la salud y en el medio ambiente (8.5.5), creando comisiones independientes para la asignación de fondos públicos (8.5.6)⁴². Las empresas de los sectores implicados dedican gran cantidad de fondos para financiar estudios dirigidos y orientados a demostrar la inocuidad de sus productos o de las actividades que desarrollan. La financiación pública a la que nos referimos debiera provenir de subvenciones de las empresas e impuestos sobre las actividades y productos que se encuentran en el punto de mira y sobre los que existe controversia.

Bibliografía

Al Dweik, R., Stacey, D., Kohen, D. & Yaya, S., “Factors affecting patient reporting of adverse drug reactions: a systematic review”, *Br J Clin Pharmacol*, noviembre 2016, págs. 1-9. doi: 10.1111/bcp.13159

42 Resolución de la Asamblea Parlamentaria del Consejo de Europa nº 815, de 27 de mayo de 2011, sobre Peligros potenciales de los campos electromagnéticos y sus efectos en el medio ambiente, apartados 8.5.5. y 8.5.6.

- Amarilla, M., “Responsabilidad legal en farmacovigilancia”, en Sempere Navarro, A.V., Amarilla, M., (coords.), *Derecho farmacéutico actual*, 2009.
- Doménech Pascual, G., *El régimen jurídico de la farmacovigilancia*, 2009.
- Madurga, M., Lázaro, E., Granados, R., Martín-Serrano, G., “La base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano”, en Manso, G., Hidalgo, A., Carvajal A. y De Abajo, F.J. (coords.), *Los primeros 25 años del Sistema español de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano*, Oviedo, Universidad de Oviedo, 2009, disponible en la URL: http://www.unioviedo.es/farmacovigilancia/documentos/libro25aniversario/Capitulos/Capitulo_09.pdf
- Madurga Sanz, M., “Sistema Español de Farmacovigilancia: cómo se trabaja en farmacovigilancia en España”, *Índice: Revista de estadística y sociedad*, nº 52, 2012, (ejemplar dedicado a: Estadísticas de medicamentos), págs. 16-19.
- Manso, G., “La situación actual del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano”, en Manso, G., Hidalgo, A., Carvajal, A., De Abajo, F.J. (coords.), *Los primeros 25 años del Sistema español de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano*, Oviedo, Universidad de Oviedo, 2009, págs. 19-23. Disponible en la URL: http://www.unioviedo.es/farmacovigilancia/documentos/libro25aniversario/Capitulos/Capitulo_01.pdf
- Osakidetza. *Infac*, 2006, 14(5), págs. 19-22. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/infac_v14_n5.pdf
- Pitts, P.J., Louet, H.L., Moride, Y., & Cont, R.M., “21st Century pharmacovigilance: efforts, roles and responsibilities”, *The Lancet Oncology*, 2016, 17(11), págs. e486-e492. PMID: 27819246.
- Salgueiro, M.D., Jimeno, F.J., Aguirre, C., García, M., Ordóñez, L., & Manso, G., “La notificación directa por los pacientes de reacciones adversas a medicamentos en España”, *Farm Hosp*, 2013, 37(1), págs. 65-71. Consultado en: <http://www.grupoaulamedica.com/fh/pdf/121.pdf>
- Sellers, G., “Aspectos generales sobre farmacovigilancia en España”, en Sánchez Caro, J., Abellán-García Sánchez, F. (coords.), *Ensayos clínicos en España: aspectos científicos, bioéticos y jurídicos*, 2006, págs. 207-238.
- Valero Torrijos, J., *El régimen jurídico de la e-Administración*, Comares, Granada, 2003.

Documentos/Informes

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2016). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. *Notificación directa de reacciones adversas a medicamentos*, recuperado de: <https://www.notificaram.es>
- EMA, "Guideline on the use of statistical signal detection methods in the Eudravigilance data analysis system", 16 noviembre 2006, disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_prestado
- Informe de la Comisión, *Actividades de los Estados miembros y de la Agencia Europea de Medicamentos relacionadas con la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano*, 2012-2014, Bruselas, 8.8.2016, COM(2016) 498 final <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2016/ES/1-2016-498-ES-F1-1.PDF>
- BBVA Research (2016, enero), "Uso de Internet en España: aproximación generacional", (3), recuperado de: https://www.bbvaesearch.com/wp-content/uploads/2016/01/Situacion_ED_ene16_Cap3.pdf
- Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios de la Región de Murcia. Boletín de *Farmacovigilancia* de la Región de Murcia, 2016, nº 39, págs. 1-4, recuperado de: https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/365913-bfv_39.pdf
- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (2016, noviembre), Secretaría de Salud, México, "Cómo notificar una sospecha de reacción adversa", recuperado en: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Como-notificar-una-sospecha-de-reaccion-adversa.aspx>
- Comité Editorial de las Áreas 1, 2, 3 y 7 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud, "Seguridad de Medicamentos: farmacovigilancia, una asignatura pendiente", *Notas Farmacoter*, 2009, 16(6), págs. 18-24, recuperado de: http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DVol_16-3+-+AMLOATOR.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1220505336654&ssbinary=true

El desvanecimiento de la distinción entre alimento y medicamento en Costa Rica*

Hugo A. Muñoz Ureña**

Freddy Arias Mora***

Irina Méndez Mariniuk****

Resumen

El presente estudio analiza la situación imperante en Costa Rica, relativa a la distinción entre el alimento y el medicamento, así como el surgimiento de nuevas categorías intermedias. Tanto la normativa, como la práctica publicitaria, generan una situación que es confusa para los consumidores. Este trabajo es el resultado de la conjugación de visiones de un jurista, un farmacéutico y una comunicadora.

* El presente artículo ha sido realizado en el marco del Proyecto de Investigación “De paciente a consumidor: Cambios en la relación entre la persona y el medicamento en el mercado costarricense”, inscrito en la Universidad de Costa Rica bajo el código 722-B3-152.

** Hugo A. Muñoz Ureña es Director del Instituto de Investigaciones Jurídicas (IIJ) y Profesor de la Facultad de Derecho de la Universidad de Costa Rica; es Investigador Principal en la Cátedra de Investigación en Derecho sobre la Diversidad y la Seguridad Alimentarias, Universidad Laval (Quebec, Canadá); es Doctor en Derecho por la Universidad de Nantes (Francia).

*** Freddy Arias Mora es Farmacéutico y Profesor e Investigador de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica.

****Irina Méndez Mariniuk es bachiller en Comunicación Colectiva con énfasis en Producción Audiovisual de la Universidad de Costa Rica y estudiante de Educación No Formal en esa misma universidad.

Introducción

Se le atribuye a Hipócrates (460-370 a. C.) —conocido como el padre de la medicina— la autoría de la frase que dice: “*que tu alimento sea tu medicina y que tu medicina sea tu alimento*”. Sin ignorar las diferencias existentes en cuanto al contexto histórico y cultural, entre la época en que dicha frase fue formulada y la actualidad, ésta nos es útil para lanzar la discusión y para delimitar el ámbito del presente trabajo.

El motivo por el cual esta frase es repetida aún hoy en día, debe estar ligado tanto a la existencia evidente de una íntima relación entre el alimento y la medicina (medicamento, para nuestros efectos), como a la distinción entre ambas nociones. Es decir, estas tienen alguna cercanía, pero esta cercanía no llega a tal punto que permita equipararlas.

La situación antes mencionada, en la cual se ven envueltos el alimento y el medicamento, ha evolucionado sensiblemente en los años recientes. En un contexto de mercado, en el cual tanto los alimentos como los medicamentos son ofrecidos a los consumidores, la línea entre uno y otro ha comenzado a difuminarse.

Si bien se tiene conocimiento de que esta constatación puede ser hecha en varios países, el presente trabajo busca exponer la situación imperante en Costa Rica. Para ello, se ha realizado un estudio del derecho positivo costarricense, pero también de las prácticas comerciales que tienen lugar en dicho mercado. Lo anterior, para poner de manifiesto la manera en que las modificaciones normativas (I) y las prácticas comerciales publicitarias (II) han contribuido a la relativización e, incluso, el desvanecimiento de la línea que separa a los alimentos y a los medicamentos; con las correlativas consecuencias para el consumidor.

I. Las modificaciones normativas que relativizan la distinción alimento-medicamento

Las modificaciones que ha sufrido la normativa costarricense con relación a las nociones de alimento y medicamento, han contribuido a conformar una dinámica de mercado. Estas reformas han provocado, por una parte, separaciones entre los distintos productos de interés sanitario (A) como alimentos, medicamentos,

suplementos y productos naturales con cualidades medicinales y, por otra parte, la regulación de la publicidad de estos productos (B).

A. Diferencia entre los alimentos y los medicamentos a partir de la definición normativa

Tanto para la adecuada protección de las personas, como para efectos de la regulación del mercado, la normativa ha optado por clasificar las distintas sustancias que se comercializan y, en función de esta clasificación, se articulan los diferentes sistemas de control. En lo concerniente al presente estudio, se ha realizado una distinción fundamental entre alimentos y medicamentos (1). Con el paso del tiempo, la reformas a la normativa han dado nacimiento a ciertas categorías intermedias (2).

1) La distinción fundamental entre alimento y medicamento

Desde la antigüedad, la humanidad tiene conocimiento de las propiedades curativas de las sustancias que se encuentran en la naturaleza. Se conocía la posibilidad de utilizar, por ejemplo, plantas para curar heridas, enfermedades estomacales y gran cantidad de problemas de la salud. En este sentido, no es de extrañar que muchas sustancias utilizadas como alimentos en la dieta diaria, pueden ser utilizadas también con fines medicinales.

La separación entre alimentos y medicamentos antes del siglo XX no era clara en absoluto. Con el avance de los conocimientos científicos y de la tecnología, la separación entre unos y otros fue estableciéndose con más nitidez. El aislamiento de principios activos específicos y la especialización de las formas farmacéuticas hizo que fuera posible distinguir entre un medicamento¹ y un alimento²; atribuyéndole características específicas a cada uno de ellos y, sobre esa base, definiendo regímenes jurídicos distintos para cada uno³.

1 Véase, por ejemplo: E. Cadeau, “Le médicament en droit public” (L’Harmattan, 2000).

2 Véase, por ejemplo: B. Viale. Le statut juridique de l’alimentation en Droit communautaire - Droit de l’alimentation. Tesis doctoral, Université de Rennes 1, 2001. [Consultado el 6 de febrero de 2017: <https://halshs.archives-ouvertes.fr/tel-00106335/document>]

3 Véase, entre otros, los siguientes diferendos cuyo objeto es la clasificación de un producto en una u otra categoría: Tribunal de Justicia de la Unión Europea (Sala Sexta), Sentencia de 29 de

Esta distinción ha quedado plasmada en el desarrollo normativo en Costa Rica. El Código Sanitario de 1944 consignaba la separación entre las categorías (a). En 1973 es adoptada la Ley General de Salud, la cual vino a abrogar el Código. Esta contiene definiciones que refuerzan la distinción entre ambas categorías (b).

a) *El planteamiento de la distinción en el Código Sanitario de 1944.* En la década de 1940, se inició en Costa Rica la sistematización de la normativa que regía los aspectos sanitarios, la cual era hasta ese momento muy dispersa y carente de una visión sistémica. Fue necesario definir legalmente varios conceptos, para generar coherencia y facilitar la aplicación del Derecho. En 1944 el Código Sanitario⁴ de-

abril de 2004, *Comisión/Austria*, asunto C-150/00 [Recurso por incumplimiento - Artículos 28 CE y 30 CE - Directiva 65/65/CEE - Preparados alimenticios que contienen vitaminas A, D o K o sales minerales del grupo de los cromatos o cuyo contenido supera la dosis diaria de otras vitaminas o de otras sales minerales - Preparados comercializados legalmente como complementos alimenticios en el Estado miembro de exportación - Preparados clasificados como medicamentos en el Estado miembro de importación - Concepto de “medicamento” - Obstáculo - Justificación - Salud pública - Proporcionalidad]; Tribunal de Justicia de la Unión Europea (Sala Primera), Sentencia de 9 de junio de 2005, *peticiones de decisión prejudicial*, asuntos acumulados C-211/03, C-299/03 y C-316/03 a C-318/03 [Libre circulación de mercancías - Distinción entre medicamentos y productos alimenticios - Producto comercializado como complemento alimenticio en el Estado miembro de origen, pero considerado medicamento en el Estado miembro de importación - Autorización de comercialización]; Tribunal de Justicia de la Unión Europea (Sala Primera), Sentencia de 5 de marzo de 2009, *Comisión/Reino de España*, Asunto C-88/07 [Artículos 28 CE y 30 CE - Libre circulación de mercancías - Directiva 2001/83/CE - Productos a base de plantas medicinales - Productos clasificados como medicamentos - Productos legalmente fabricados o comercializados como complementos alimenticios o productos dietéticos en otros Estados miembros - Concepto de “medicamento” - Autorización de comercialización - Obstáculo - Justificación - Salud pública - Protección de los consumidores - Proporcionalidad - Decisión nº 3052/95/CE - Procedimiento de información mutua sobre las medidas nacionales de excepción al principio de libre circulación de mercancías en la Comunidad].

- 4 Código Sanitario, Ley Núm. 33 de 15 de marzo de 1944, publicada en el Diario Oficial *La Gaceta* Núm. 62 de 15 de marzo de 1944. (Texto no vigente)

finió los productos alimenticios, estableciendo una separación entre estos y “las drogas y los medicamentos”. Señalaba así en su artículo 313:

Se consideran productos alimenticios, todas las sustancias destinadas a ser ingeridas por el hombre para cumplir una necesidad orgánica, exceptuando las drogas y los medicamentos.

El Código Sanitario no contenía una definición de droga ni de medicamento. Se parte así de la idea de una sustancia que se ingiere, pero que produce efectos específicos y que son diferentes a la alimentación regular. Asimismo, debe comentarse que los medicamentos en aquella época se vendían regularmente en las farmacias o boticas. Lo cual permitía apoyarse en el criterio del “lugar de venta” para facilitar la distinción. Más tarde, en 1973, se adopta una nueva ley que vendría a definir lo que se entiende por medicamento.

b) *El refuerzo de la distinción en la Ley General de Salud de 1973.* Fue hasta la promulgación de la Ley General de Salud⁵, en 1973, que se estableció la definición de medicamento. En su artículo 104, lo define como:

[...] toda sustancia o productos naturales, sintéticos o semisintéticos y toda mezcla de esas sustancias o productos que se utilicen para el diagnóstico, prevención, tratamiento y alivio de las enfermedades o estados físicos anormales, o de los síntomas de estos y para el restablecimiento o modificación de funciones orgánicas en las personas o en los animales. [...]

A su vez, la definición de alimento se encuentra en el artículo 197.

Allí se establece que el alimento es: toda sustancia o producto natural o elaborado, que al ser ingerido por el hombre proporcione al organismo los elementos necesarios para su mantenimiento, desarrollo y actividad y todo aquel que, sin tener tales propiedades, se consuma por hábito o agrado. Se consideran alimentos, los aditivos ali-

5 Ley General de Salud Núm. 5395 de 30 de octubre de 1973, publicada en el Alcance Núm. 172 al Diario Oficial *La Gaceta* Núm. 222 de 24 de noviembre de 1973.

mentarios tendiéndose por tal, toda sustancia o producto natural o elaborado, que, poseyendo o no cualidades nutritivas, se adicione a los alimentos para coadyuvar, modificar o conservar sus propiedades.

Puede observarse que en ambas definiciones se incluyen sustancias naturales o sintéticas. Cabe así indicar que las definiciones han sido elaboradas a partir de la función que cumple la sustancia en el organismo y no de su origen o composición. De esa manera, los medicamentos son sustancias ingeridas por las personas con fines de diagnóstico, prevención, tratamiento y alivio de las enfermedades o estados físicos anormales; los alimentos proporcionan al organismo los elementos necesarios para su mantenimiento, desarrollo y actividad.

La diferencia entre las dos categorías de sustancias es muy relevante para definir el régimen jurídico que les es aplicable. Esto tiene incidencia, entre otros aspectos, en la definición de: i) los controles estatales a los que deben someterse los productos; ii) la evidencia científica acerca de la seguridad y eficacia del producto que debe aportarse para autorizar su comercialización; iii) los requisitos de calidad y seguridad que deben respetarse; iv) así como la información que debe brindársele al consumidor.

Adicionalmente, el lugar y forma de comercialización de los productos, así como la supervisión que estos deben tener, también dependen de la definición del régimen jurídico aplicable. Por ejemplo, la venta de los medicamentos ha estado tradicionalmente restringida a sitios específicos, los cuales requieren demostrar condiciones adecuadas de almacenamiento que sirvan para disminuir los riesgos para la salud de la población. Asimismo, la comercialización de los medicamentos tradicionalmente se encuentra bajo el control de un profesional en farmacia, que está encargado de garantizar que el producto sea suministrado en condiciones adecuadas a las personas. Es a partir de la función en el organismo, que las dos categorías de productos se distinguen: alimentos y medicamentos. No obstante, otras categorías intermedias han comenzado a surgir entre estas dos categorías fundamentales. Las mismas encuentran cierto sustento en la normativa.

2) *El nacimiento de categorías intermedias*

La ley establece la existencia de las dos categorías antes indicadas: alimentos y medicamentos. Estas se distinguen sobre la base de los efectos que tienen en el

organismo. No obstante, a partir de reformas de orden reglamentario han surgido categorías “intermedias”. Esta situación hace que la distinción entre las sustancias o productos se vuelva confusa⁶.

De esta manera, nuevas categorías como “producto natural con cualidades medicinales” (a) o “suplemento alimenticio” (b) han surgido del seno de las otras dos categorías fundamentales (alimentos y medicamentos).

a) El surgimiento del “producto natural con cualidades medicinales” a partir de la noción de medicamento. Como se expuso antes, la Ley General de Salud establece que cualquier sustancia que fuera de utilidad para el tratamiento de una enfermedad (efecto en el organismo) se cataloga como medicamento, incluso si esta consiste en productos naturales. Muchos medicamentos provienen, en efecto, de productos naturales o de sustancias naturales aisladas.

El Derecho costarricense establece así que productos naturales pueden ser considerados medicamentos. No obstante, resulta importante señalar que no todos los productos naturales tienen propiedades medicinales. Por tanto, es necesario distinguir entre los productos naturales que pueden ser considerados como medicamento y aquellos que no, siempre en función del efecto en el organismo.

Aun y cuando se aplique el criterio del efecto en el organismo para la clasificación de las sustancias, no puede obviarse el hecho de que la evidencia científica que respalda tanto el uso tradicional de un producto natural, como sus riesgos asociados, suele ser menor que la evidencia científica que respalda a los medicamentos desarrollados en laboratorios farmacéuticos. Lo anterior no debe sorprender, pues se trata de dinámicas diferentes: en el primer caso se trata de un conocimiento surgido de prácticas socioculturales que normalmente no son documentadas y que tienen lugar en períodos de tiempo indeterminados; mientras que en el segundo caso se aplica un método científico, que conlleva un registro

6 Esta situación puede ser aún más compleja, cuando se revisa con más detalle la legislación costarricense y se aprecia la existencia de otras categorías adicionales, tales como los “alimentos dietéticos” y los “alimentos adicionados con sustancias medicinales”, que la propia Ley General de Salud equipara a los medicamentos (véase el Art. 104, párrafo 2°); o los “alimentos enriquecidos”, a los cuales se les adicionan sustancias para “reforzar su valor nutritivo” pero que siguen siendo considerados como alimentos (véase el Art. 198 de la misma ley).

sistemático de los pasos seguidos y los resultados, así como la necesaria posibilidad de comprobación y reproducción.

La distinción hecha en el párrafo anterior debe ser, sin embargo, matizada. En efecto, no pocos productos naturales con cualidades medicinales son ofrecidos al consumidor final, tras sufrir un proceso de preparación industrial. Este proceso es similar al utilizado para la preparación de los medicamentos y tiene como resultado productos que a los ojos de los consumidores son bastante similares a los medicamentos. Procede distinguir, entonces, entre los productos naturales con propiedades medicinales *poco transformados* y aquellos que han sido *industrializados*.

Tomando en cuenta lo anterior, en 1998 se adoptó un reglamento específico para el comercio de las denominadas “Preparaciones Naturales Farmacéuticas y Tisanas”⁷. Asimismo, la definición específica de qué se considera como “producto natural con cualidades medicinales” se estableció en el año 2001, mediante la aprobación del Reglamento para la Inscripción, Importación, Comercialización y Publicidad de Recursos Naturales Industrializados y con Cualidades Medicinales⁸. Estas normativas procuran crear un régimen jurídico propio para los “productos naturales con cualidades medicinales”, que podríamos llamar “industrializados” y que es diferente al de los medicamentos.

La definición de producto natural con cualidades medicinales abarca a los:

[...] productos terminados y etiquetados, cuyos ingrediente(s) activo(s), orgánicos o inorgánicos provienen de plantas, animales o del reino mineral y que pueden contener excipientes, que se presenten con cualidades medicinales⁹.

El calificativo “terminados” hace referencia precisamente a esa idea de que el producto ha sufrido un proceso de transformación o industrialización. Es necesario

7 Preparaciones Naturales Farmacéuticas y Tisanas. Decreto Ejecutivo Núm. 26782 de 03 de marzo de 1998, publicada en el Diario Oficial *La Gaceta* Núm. 72 de 15 de abril de 1998.

8 Reglamento para la Inscripción, Importación, Comercialización y Publicidad de Recursos Naturales Industrializados y con Cualidades Medicinales. Decreto Ejecutivo Núm. 29317 de 27 de febrero de 201, publicada en el Diario Oficial *La Gaceta* Núm. 41 de 27 de febrero de 2001.

9 D.E. Núm. 29317, art. 2.

reconocer, sin embargo, que la comercialización de productos naturales que no son objeto de procesos industriales, es diferente de los productos que sufren procesos de purificación o aislamiento del principio activo y que se venden en alguna forma farmacéutica (tales como comprimidos, cápsulas, tabletas, polvo, soluciones, jarabes, entre otros). Se trata acá de “productos naturales” que presentan cualidades medicinales, pero que no son productos *terminados*, los cuales también deben ser objeto de regulación.

La regulación relativa a los productos naturales no transformados ha sido adoptada en 2013, en el contexto del Derecho Comunitario Centroamericano. En el marco del Protocolo al Tratado General de Integración Económica Centroamericana (Protocolo de Guatemala)¹⁰, se adoptó un Reglamento Técnico Centroamericano¹¹ que incluye como producto natural a las drogas naturales y a las preparaciones naturales o a las combinaciones de cualquiera de los anteriores. Se excluyen del ámbito de aplicación de ese reglamento, las moléculas aisladas de ingredientes naturales y compuestos de síntesis o semisíntesis química, utilizados como principio activo.

El reglamento centroamericano establece tres posibilidades en las que se puede comercializar un producto natural con cualidades medicinales: la preparación natural, el producto natural medicinal y el producto natural medicinal tradicional.

La “preparación natural” es la obtenida a partir de la materia prima natural mediante proceso de fraccionamiento, extracción con disolventes, expresión, destilación, purificación, fermentación, concentración o cualquier otro proceso físico o biológico. El “producto natural medicinal” es un producto procesado, industrializado y etiquetado con propiedades medicinales, que contiene en su formulación ingredientes obtenidos de las plantas, animales, minerales o mezclas

10 Protocolo al Tratado General de Integración Económica Centroamericana (Guatemala) Protocolo de Guatemala, Núm. 7629 de 26 de setiembre de 1996, publicada en el Diario Oficial *La Gaceta* Núm. 199 de 17 de octubre de 1996.

11 Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.64:11 Productos Farmacéuticos Productos Naturales Medicinales para Uso Humano, Requisitos de Registro Sanitario. Decreto Ejecutivo, Núm. 37851 de 27 de mayo de 2013, publicado en el Diario Oficial *La Gaceta* Núm. 173 del 10 de setiembre de 2013.

de estos. Puede contener excipientes además del material natural. Finalmente, el “producto natural medicinal tradicional” es aquel cuyo uso y seguridad de las sustancias activas naturales está justificado por informes etnomedicinales, documentaciones técnicas y científicas, publicaciones indexadas o documentos avalados por un comité de expertos.

Se establecen así tres subcategorías de “producto natural”. El criterio utilizado para distinguir estas categorías se relaciona con la forma de preparación de los productos naturales. Cada una de las categorías conlleva diferencias en relación con la evidencia científica que debe aportarse cuando se solicita la autorización para comercializarlo. Esta información que es relativa a la utilización de la sustancia y a los riesgos asociados, también incide en la información que se le brinda al consumidor. Dicho en otros términos, pareciera que se establecen 3 (sub) regímenes de autorización para la comercialización diferentes.

Los medicamentos y los productos naturales con propiedades medicinales constituyen, para efectos del Derecho costarricense, dos categorías diferentes de sustancias. Estas tienen en común que persiguen (y provocan) un efecto similar en el organismo, lo cual permite distinguir ambas categorías del alimento. No obstante, medicamentos y productos naturales se distinguen entre sí, atendiendo a la forma de elaboración. La evolución antes descrita presenta cierta similitud con el surgimiento de la categoría del “suplemento alimenticio”, el cual se desprende de la noción de alimento.

b) El surgimiento del “suplemento alimenticio”, a partir de la noción de alimento. Una situación similar a la explicada en el apartado anterior, ha sucedido en relación con los “suplementos alimenticios”, los cuales constituyen hoy una categoría de sustancias que surge a partir de la categoría de alimentos. Estas sustancias siempre son consideradas alimentos, pero su ingesta persigue una finalidad que se aleja de aquella indicada en la definición de la Ley General de Salud. De hecho, es aceptado que la ingesta de suplementos alimenticios pueda perseguir, incluso, un objetivo terapéutico, lo cual aproxima estas sustancias a los medicamentos.

En complemento a la definición de alimento, antes transcrita, en el contexto del Derecho Comunitario Centroamericano, sobre la base del Tratado General de Integración Económica Centroamericana, se promulgó un reglamento técnico

mediante la Resolución N° 176-2006¹². Este reglamento centroamericano establece una definición de alimento. Este texto define al alimento como:

[...] toda sustancia procesada, semiprocesada o no procesada, que se destina para la ingesta humana, incluidas las bebidas, goma de mascar y cualesquiera otras sustancias que se utilicen en la elaboración, preparación o tratamiento del mismo, pero no incluye los cosméticos, el tabaco ni los productos que se utilizan como medicamentos.

La definición propone una clasificación de los alimentos según su grado de transformación o industrialización. Se establecen así tres categorías: procesado, semiprocesado y no procesado. En ese sentido, el alimento *procesado* “es el alimento que ha sido sometido a un proceso tecnológico adecuado para su conservación y consumo ulterior”¹³. El alimento *semiprocesado* “es el alimento que ha sido sometido a un proceso tecnológico adecuado para su conservación y que requiere de un tratamiento previo a su consumo ulterior”¹⁴. Finalmente, el alimento *no procesado* “es el alimento que no ha sufrido modificaciones de origen físico, químico o biológico, salvo las indicadas por razones de higiene o por la separación de partes no comestibles”¹⁵.

Es un hecho notorio que cada vez existen más productos en el mercado que, aun y cuando se comercializan como alimentos —procesados—, contienen concentraciones altas de nutrientes u otros componentes y, por esa razón, se le ofrecen al consumidor como complementos o suplementos para su dieta. Se trata, por ejemplo, de altas cantidades de vitaminas o minerales, incluso aminoácidos. Esto ha motivado el desarrollo del concepto de “Suplementos a la Dieta”.

Estas sustancias son objeto de una regulación nacional adoptada en 2010. Se trata del Reglamento Técnico Costarricense “Suplementos a la Dieta. Requisitos

12 Resolución 176-2006 (COMIECOXXXVIII): Alimentos Procesados Proced. Licencia Sanitaria, Proced. Otorgar Registro Sanitario y Inscripción Sanitaria, Requisitos Importación Alimentos Procesados, Industria Alimentos Bebidas Procesados. Decreto Ejecutivo Núm. 33724 del 08 de enero de 2007, publicado en el Diario Oficial *La Gaceta* Núm. 82 del 30 de abril de 2007.

13 *Ibid*, punto 4.2.

14 *Ibid*, punto 4.4.

15 *Ibid*, punto 4.3.

de Registro Sanitario, Importación, Desalmacenaje, Etiquetado y Verificación”¹⁶. Esta normativa, sin desconocer que se trata de alimentos, reconoce que la finalidad de su consumo y, por ende, el efecto en el organismo buscado, es más cercana a la del medicamento, que a la del propio alimento.

Esta situación se ve reflejada en la definición que contiene el reglamento en el apartado 3.15. No obstante, esta definición ha sido recientemente (2016) objeto de una modificación de gran interés para el presente trabajo¹⁷. En la Tabla de la siguiente página es posible comparar ambas versiones de la definición.

En ambas versiones de la definición queda claro que se trata de alimentos. No obstante, estas sustancias pueden comercializarse en diferentes formas farmacéuticas, tales como comprimidos, cápsulas, tabletas, polvo, soluciones, jarabes entre otros, dosificados. De esta forma, para el consumidor presentan una apariencia cercana a la que típicamente tienen los medicamentos.

Con la modificación, el suplemento alimenticio puede consistir en plantas, concentrados o extractos de plantas. Adicionalmente, se afirma con nitidez que pueden tener “efectos fisiológicos o nutricionales”. Finalmente, y no menos importante, se elimina la parte que establecía que la sustancia no debía tener una acción terapéutica.

Esta reciente modificación al concepto de suplemento alimenticio lo acerca al medicamento, como se ha dicho antes. Asimismo, se desdibuja marcadamente la diferencia entre esta categoría —suplemento alimenticio— y la de productos naturales con cualidades medicinales. Las principales diferencias que tradicionalmente se reconocían entre medicamentos y alimentos, eran, en términos jurídicos, el potencial de tener efectos fisiológicos (efecto en el organismo) y, en términos prácticos, la forma farmacéutica como se presenta al consumidor.

16 Reglamento RTCR 436:2009 Suplementos a la Dieta. Requisitos de Registro Sanitario, Importación, Desalmacenaje, Etiquetado y Verificación. Decreto Ejecutivo Núm. 36134 de 10 de mayo de 2010, publicado en el Diario Oficial La Gaceta Núm. 186 del 24 de setiembre de 2010.

17 Reforma Reglamento RTCR 436:2009 Suplementos a la Dieta. Requisitos de Registro Sanitario, Importación, Desalmacenaje, Etiquetado y Verificación. Decreto Ejecutivo Núm. 40003 de 05 de setiembre de 2016, publicada en el Alcance Núm. 309 del Diario Oficial *La Gaceta* Núm. 241 de 15 de diciembre de 2016.

Definición derogada (2010)	Definición vigente (2016)
<p>Es aquel producto alimenticio cuya finalidad es <u>complementar</u> la ingestión de nutrientes en la alimentación diaria. Se presenta como fuente concentrada de nutrientes y otras sustancias, solos o combinados, incluyendo compuestos tales como vitaminas, minerales, proteínas, aminoácidos, otros nutrientes y derivados de nutrientes, <u>así como derivados de plantas</u>. Pueden comercializarse en diferentes formas tales como comprimidos, cápsulas, tabletas, polvo, soluciones, jarabes entre otros, dosificados, para ser ingeridos exclusivamente por vía oral y no como alimentos convencionales. <u>No deben tener acción terapéutica y su consumo no deberá representar un riesgo para la salud. Las bebidas energéticas se consideran suplementos a la dieta para los fines de este reglamento. Los alimentos para regímenes especiales no se consideran parte de este reglamento.</u></p>	<p>Es aquel producto alimenticio cuya Finalidad (sic) <u>es suplir, adicionar, complementar o incrementar</u> la dieta y la ingestión de nutrientes en la alimentación diaria. Se presenta como fuente concentrada de nutrientes y/u otras sustancias <u>con efecto fisiológico o nutricional</u>, solos o combinados, incluyendo compuestos tales como vitaminas, minerales, proteínas, aminoácidos, <u>plantas, concentrados y extractos de plantas, probióticos, sustancias bioactivas</u> u otros nutrientes y sus derivados. Pueden comercializarse en diferentes formas tales como comprimidos, cápsulas, tabletas, polvo, soluciones, jarabes entre otros, dosificados, para ser ingeridos exclusivamente por vía oral y no como alimentos convencionales. Su consumo no deberá representar un riesgo para la salud.</p>

[El subrayado no es del original]

La posibilidad de presentar al consumidor un producto “alimenticio”, pero que se comercializa con una forma farmacéutica y que tiene efectos fisiológicos potencialmente beneficiosos, disminuye la posibilidad de distinguirlo de las otras categorías estudiadas (medicamento y producto natural). Evidentemente, con esta presentación al consumidor, se le transmite la idea de que el producto cuenta con la evidencia científica que respalda su seguridad y eficacia, aun cuando la normativa no necesariamente exija la existencia de tal evidencia. El desfase entre las expectativas del consumidor y la realidad garantizada por la normativa puede ser un elemento de confusión que perjudica al consumidor.

Esta confusión puede ser aprovechada y potenciada por estrategias publicitarias que buscan asimilar los productos, otorgándoles características que no

necesariamente tienen. Esto podría, sin embargo, ser contrarrestado por una legislación que fije reglas claras para la publicidad de cada una de las categorías de productos. Conviene entonces exponer los alcances de las normativas que rigen la publicidad de estos productos en Costa Rica.

B. Diferencias en las reglas de la publicidad de los alimentos y los medicamentos

La publicidad de los alimentos y de los medicamentos que se comercializan en Costa Rica, está regulada desde 1973. La Ley General de Salud sienta las bases de esta regulación. En dicho texto se definen tanto las disposiciones sustantivas, como el régimen sancionatorio. Diversas reglamentaciones han desarrollado la regulación.

La Ley General de Salud establece en el artículo 260, la prohibición de toda propaganda o publicidad engañosa o ambigua que pudiera ser perjudicial para la salud de las personas, o que pudiera inducir a error al público en asuntos relativos a su conservación o recuperación. Como publicidad especialmente engañosa o perjudicial, se considera a la propaganda hecha por cualquier medio de comunicación sobre:

- a) La curación de enfermedades mediante tratamientos secretos, rituales, infalibles, de plazo cierto o de panaceas para el objeto.
- b) La calidad, potencia o eficacia curativa de medicamentos o la calidad nutritiva de alimentos de uso común o médico, sin la debida autorización o en disconformidad a la autorización obtenida o aduciendo encuestas o informes de autoridades o de centros de investigación falsos.
- c) La capacidad o potencia de cosméticos o de sistemas de operaciones especiales para modificar o mantener la apariencia física de las personas, sin la debida autorización o en disconformidad a la autorización obtenida.
- d) El ofrecimiento de servicios profesionales en ciencias de la salud por personas sin título para hacerlo, o no autorizadas debidamente para ejercer tales profesiones, especialidades u oficios.

La publicidad o propaganda engañosa o ambigua que pueda ser perjudicial para la salud de las personas o que pueda inducir a error al público en asuntos relativos a la conservación o recuperación de la salud, se sanciona con una pena de veinte a sesenta días multa, de acuerdo con el artículo 382 de la citada ley.

Estos fundamentos establecidos por la Ley General de Salud han sido desarrollados en diversos reglamentos¹⁸. Esos textos reglamentarios se referían a la publicidad de los productos, sea regulando exclusivamente la temática, sea haciéndolo en conjunto con la definición de requisitos para el registro sanitario (autorización de puesta en el mercado).

En 2011 se adopta un único reglamento que deroga las disposiciones anteriores y que viene a regular la publicidad de los medicamentos, de los productos naturales con cualidades medicinales, de los alimentos y de los suplementos a la dieta. Se trata del *Reglamento para la autorización y control sanitario de la publicidad de productos de interés sanitario*¹⁹. Este texto establece las regulaciones a la publicidad de estos productos, creando al mismo tiempo una categoría que los engloba a todos: los “productos de interés sanitario”.

El reglamento se articula de la siguiente manera: tiene una parte de disposiciones generales, que es aplicable a todos los productos y varios apartados en que se establecen regulaciones específicas dependiendo del tipo de producto: medicamentos (1); productos naturales con cualidades medicinales (2); y alimentos, incluidos los suplementos de dieta (3). Estas disposiciones se ven completadas por un apartado que desarrolla el régimen sancionatorio (4).

De manera general, toda la publicidad debe atenerse a la información científica que fue aportada para obtener el registro sanitario; no se puede indicar o dar

18 En el caso de medicamentos, el Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos. Decreto Ejecutivo Núm. 28466 de 08 de febrero de 2000, publicado en el Diario Oficial *La Gaceta* Núm. 42 del 29 de febrero de 2000; para los productos naturales, el Reglamento para la Inscripción, Importación, Comercialización y Publicidad de Recursos Naturales Industrializados y con Cualidades Medicinales. Decreto Ejecutivo Núm. 29317 de 09 de noviembre de 2000, publicado en el Diario Oficial *La Gaceta* Núm. 41 del 27 de febrero de 2001; y para alimentos, el Reglamento para el Control de la Publicidad de Alimentos. Decreto Ejecutivo Núm. 30094 de 18 de diciembre de 2001, publicado en el Diario Oficial *La Gaceta* Núm. 14 del 21 de enero de 2002.

19 Reglamento para la autorización y control sanitario de la publicidad de productos de interés sanitario. Decreto Ejecutivo, Núm. 36868 del 12 de setiembre de 2011, publicada en el Diario Oficial *La Gaceta* Núm. 236 de 08 de diciembre de 2011.

a entender que el producto cuenta con ingredientes o propiedades que no tiene o que no han sido comprobadas científicamente. Sin embargo, respecto a las infracciones cometidas por la empresa que realice prácticas publicitarias inadecuadas, el régimen sancionatorio es poco claro y no establece las consecuencias de difundir promoción o publicidad que pueda ser perjudicial para la salud pública.

En relación con las disposiciones específicas para cada tipo de producto, se establece lo siguiente:

1) *La publicidad de medicamentos*²⁰

Contrario a las recomendaciones de la Organización Panamericana de la Salud²¹, la cual señala que sólo los medicamentos de venta sin receta médica podrán ser objeto de promoción, publicidad y propaganda dirigida a la población en general; en Costa Rica como regla general, se permite la publicidad de medicamentos dirigida tanto de manera directa al consumidor, como a los profesionales prescriptores de medicamentos. En numerosa literatura científica esta publicidad ha sido criticada por los efectos nocivos que puede producir en la población^{22, 23}. Existe evidencia que la publicidad directa a los consumidores de medicamentos que requieren receta, incrementa las ventas, pero puede producir un uso excesivo²⁴.

- 20 Para un estudio detallado sobre el régimen de la publicidad de medicamentos en Costa Rica, véase: Arias Mora F, y Muñoz Ureña, H.A., “De pacientes y prescriptores a simples consumidores de medicamentos. Referencia especial al mercado de medicamentos de Costa Rica”, Problemas Actuales de Derecho y Salud. Perspectivas desde España y Latinoamérica. Editorial Comares, 2014, págs. 157-185.
- 21 Organización Panamericana de la Salud. Criterios éticos para la promoción, propaganda y publicidad de medicamentos. Washington, DC: OPS, 2013. (Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica - Serie Red PARF - Documento Técnico, 12). ISBN 978-92-75-31780-8
- 22 Wolfe, S.M., Direct-to-consumer advertising - education or emotion promotion? *N Engl J Med*, 2002, 346: 524-6.
- 23 Hollon, M.F., Direct-to-consumer advertising: a haphazard approach to health promotion, *JAMA*, 2005, 293: 2030-3.
- 24 Donohue, J.M., Cevalco, M., & Rosenthal, M.B., “A Decade of Direct-to-Consumer Advertising of Prescription Drugs”, *New England Journal of Medicine*, 2007, 357(7), págs. 673-681.

En la normativa costarricense es posible identificar diferencias entre la publicidad de medicamentos que requieren prescripción y que está dirigida al consumidor (a); la publicidad de medicamentos que no requieren prescripción y que está dirigida al consumidor (b); y la publicidad de medicamentos dirigida al profesional que prescribe (c).

a) La publicidad dirigida al consumidor, de medicamentos que requieren prescripción. La publicidad o promoción de los medicamentos que requieren prescripción y está dirigida al consumidor debe tener una autorización previa y expresa, concedida por parte de la autoridad pública: el Ministerio de Salud. La información que se exponga en la publicidad debe atenerse a la información científica presentada para efectos del registro sanitario. Esta se debe limitar a señalar las siguientes características:

- a) Nombre comercial.
- b) Indicación(es), y características atribuibles al producto aprobada(s) por el Ministerio.
- c) Presentaciones disponibles.
- d) Forma farmacéutica.
- e) Composición del producto (principios activos).
- f) Casa fabricante.
- g) Categoría del producto.

No existe una restricción respecto a los medios publicitarios que se pueden utilizar. Es posible realizar publicidad por medio de anuncios televisivos, de radio, prensa, vallas en las carreteras, páginas web; en general es posible realizar campañas publicitarias con el objetivo de incrementar las ventas del medicamento. Para ello, únicamente se requiere de la aprobación previa y expresa.

b) La publicidad dirigida al consumidor, de medicamentos que no requieren prescripción. A diferencia de lo explicado en el apartado anterior, la publicidad o promoción dirigida al consumidor, de los medicamentos que *no requieren prescripción* o “*de venta libre*”, no necesita autorización previa. La normativa establece que el control sobre este tipo de publicidad será realizado *a posteriori*, por la au-

toridad sanitaria. No obstante, sí se fijan los requisitos y restricciones a respetar. No deben:

- a) Incluir información sobre posología (dosis).
- b) Emplear técnicas publicitarias que puedan confundir e inducir a los menores de edad al consumo de los medicamentos.
- c) Omitir las leyendas: “Antes de consumir este medicamento, lea la información de la etiqueta” y “Todo medicamento posee efectos secundarios”.
- d) Utilizar imágenes o elementos que induzcan a error al consumidor.
- e) Hacer uso de declaraciones o testimonios de usuarios del producto que no coincidan con las indicaciones aprobadas en el registro del medicamento.

Tampoco existe una restricción respecto a los medios publicitarios que se pueden utilizar, ni la manera como se presentan al consumidor.

c) *La publicidad de medicamentos, dirigida al profesional que prescribe.* En el caso de la publicidad de medicamentos dirigida a los profesionales que están autorizados a prescribir medicamentos (medicina, odontología o veterinaria), es posible ampliar la información técnica de cada producto. Si se tratare de medicamentos que requieren prescripción médica, el material publicitario con contenido técnico también debe someterse a aprobación previa y expresa.

En la práctica, la publicidad de medicamentos dirigida al profesional que prescribe es normalmente realizada por visitadores médicos. Estos últimos deberán ser profesionales incorporados al Colegio profesional de Médicos y Cirujanos o al Colegio profesional de Farmacéuticos. La publicidad debe circunscribirse a la información aprobada en el registro sanitario, quedando entonces prohibida la publicidad de indicaciones denominadas *off label* o fuera de registro.

2) *La publicidad de productos naturales con cualidades medicinales*

La publicidad o promoción de productos naturales con cualidades medicinales no requiere de aprobación previa por parte del Ministerio de Salud y está sujeta a la fiscalización *a posteriori*. Al igual que los medicamentos de venta libre, los productos naturales con cualidades medicinales tienen restricciones para su publicidad. Esta no puede:

- a) Incluir información sobre posología (dosis).

- b) Emplear técnicas publicitarias que puedan confundir e inducir a los menores de edad al consumo de los productos naturales.
- c) Omitir la leyenda “Antes de consumir este producto, lea la información de la etiqueta”.
- d) Utilizar imágenes o elementos que induzcan a error al consumidor.
- e) Hacer uso de declaraciones o testimonios de usuarios del producto que no coincidan con las indicaciones aprobadas en el registro del mismo.

La publicidad de los productos naturales con cualidades medicinales sí puede hacer referencia a las propiedades que tienen para el alivio o tratamiento de enfermedades.

3) *La publicidad de alimentos y suplementos a la dieta*

Al igual que los medicamentos de venta libre y que los productos naturales con cualidades medicinales, la publicidad o promoción no requiere de aprobación previa por parte del Ministerio de Salud y estará sujeta al control *a posteriori*. Se prohíbe la publicidad que atribuya cualidades terapéuticas a los alimentos o a los suplementos a la dieta, o que induzca a error o engaño al público en cuanto a la naturaleza, calidad, propiedades u origen.

La restricción respecto a atribuir cualidades terapéuticas a los alimentos o a los suplementos a la dieta se revela como un aspecto fundamental. Lo anterior, tomando en cuenta que muchas veces la diferencia entre el alimento (o el suplemento a la dieta) y el producto natural con cualidades medicinales es poco clara, como se explicó antes. Esta situación se puede ver potenciada por la publicidad.

En efecto, en uno y otro caso se ha podido observar una tendencia en la publicidad, que consiste en asimilarlos a productos con amplia evidencia científica y con propiedades medicinales comprobadas, pero que presentan una gran seguridad por el hecho de ser “naturales”. Lo anterior crea una percepción (expectativas) en el consumidor, sobre los beneficios que tendrá para su salud. Esto, aun y cuando no exista un verdadero respaldo científico que acredite su seguridad y eficacia, produciéndose, más bien, una situación de vulneración o riesgo para la salud del consumidor.

4) *El desarrollo del régimen sancionatorio*

El reglamento en comentario también desarrolla el régimen sancionatorio cuyo fundamento está plasmado en la Ley General de Salud. En caso de encontrarse publicidad que incumpla alguno de los aspectos señalados, el Ministerio de Salud deberá presentar la respectiva denuncia ante la Comisión Nacional del Consumidor, para que proceda conforme lo establece la Ley de Promoción de la Competencia y Defensa Efectiva del Consumidor²⁵. Asimismo, cuando se presuma la existencia de un ilícito penal, se dará parte a los órganos judiciales competentes.

Resulta importante hacer notar que este reglamento no propone que el Ministerio de Salud imponga directamente las sanciones. Más bien, opta por supeditar el régimen sancionatorio a las vías ordinarias de protección al consumidor. En este sentido, la autoridad sanitaria se convierte en un “simple denunciante”.

Sin embargo, la experticia y conocimientos técnico sanitarios los posee la autoridad sanitaria, no necesariamente la autoridad encargada de la protección del consumidor (que pertenece al Ministerio de Economía, Industria y Comercio; no al Ministerio de Salud). Esto podría dificultar el análisis del impacto que genera en el consumidor, la publicidad inadecuada de los productos bajo estudio.

La falta de un órgano activo en la fiscalización de la publicidad en el país, aunado a un régimen sancionatorio confuso y poco técnico, vuelve posible que, en la práctica, mucha de la publicidad que se dirige a la población tenga elementos que simplemente inciten a consumir los productos bajo estudio. Lo anterior, sobre la base de informaciones inadecuadas que, en vez de favorecer su bienestar, podrían poner en riesgo su salud. Esto se evidencia en el siguiente apartado.

II) La práctica publicitaria que desvanece la distinción alimento-medicamento

El objetivo de la publicidad es vender un producto o una idea. Esta publicidad generalmente ofrece información respecto al objeto de venta y le ofrece al consumidor elementos para que considere comprar dicho producto. Sin embargo,

25 Ley de Promoción de la Competencia y Defensa Efectiva del Consumidor. Ley Núm. 7472 del 20 de diciembre de 1994, publicada en el Diario Oficial La Gaceta Núm. 14 de 19 de enero de 1995.

cuando lo que se desea vender son medicamentos y otros productos que inciden en la salud de las personas, se deben tener consideraciones particulares. Dada la importancia de los medicamentos, su publicidad está sujeta a ciertas normas específicas, como se explicó antes.

La publicidad tiende a presentar a otros productos, sean estos alimentos, suplementos alimenticios o productos naturales con cualidades medicinales, como si fuesen medicamentos. En efecto, siguiendo esta tendencia fácilmente constatable, la publicidad presenta a estos productos como “una alternativa” al medicamento. Lo que puede generar confusión en el público en relación con estos productos.

En este apartado se analiza la práctica publicitaria, a partir de la publicidad impresa encontrada en oficinas de farmacia, sobre productos catalogados por la normativa como alimentos, medicamentos, productos naturales con cualidades medicinales y suplementos alimenticios (o de dieta). Se trata de un estudio observacional, descriptivo y transversal que también analiza a profundidad parte de la muestra de publicidad impresa dirigida al público general. Esta publicidad fue recolectada en varias farmacias durante el mes de mayo de 2016, en distintas zonas de la Gran Área Metropolitana de Costa Rica. Como requisito del estudio, se analizan únicamente los productos que requieran ser ingeridos, dado que esta condición potencializa la confusión entre las categorías de productos antes mencionadas.

La muestra recolectada se desglosa en 71 materiales publicitarios, que pueden ser clasificados de la siguiente manera: 21 de publicidad de medicamentos indicados para la vía oral, 16 de materiales publicitarios indicados para ser consumidos por vía parenteral (particularidad que queda fuera del alcance del estudio), una guía de medicamentos de farmacias con sus precios respectivos, tres de suplementos alimenticios, 23 de productos naturales y siete guías de productos naturales.

Han sido definidos los siguientes criterios para analizar la muestra de materiales impresos.

- Presencia de un profesional de la salud recomendando algún producto;
- Presentación del empaque secundario o primario del mismo con protagonismo en la publicidad;
- Presentación del componente activo;
- Inclusión de posología en la publicidad;

- Advertencias o leyendas obligatorias respecto al medicamento que le atribuyen a otro tipo de objeto;
- Utilización de verbos y palabras que dan a entender que curan, reparan o eliminan ciertas enfermedades o síntomas.

Estos criterios han sido definidos por cuanto corresponden a elementos presentes en la publicidad de medicamentos o que generalmente son relacionados a estos productos. Aun y cuando su uso no sea recomendado en la actualidad por motivos diversos, en el imaginario colectivo siguen siendo atribuibles de forma exclusiva a los medicamentos. De tal manera, si otros productos distintos a los medicamentos presentan alguno de esos elementos, estará para los efectos de este estudio en la categoría de publicidad propensa a inducir en error a los consumidores.

De previo a presentar una selección de ejemplos, debe aclararse que la confusión acerca del tipo de producto puede darse en un doble sentido. Tanto los productos naturales que desean presentarse como medicamentos, con la intención de publicitarse mejor y de esa manera promocionar su calidad como producto curativo; así como se publicitan medicamentos que desean promocionarse como productos naturales, haciendo énfasis en una aparente ventaja de estar libres de efectos secundarios. Igualmente, cabe señalar que para algunos productos que no son medicamentos, el simple hecho de ser puestos en venta en un establecimiento farmacéutico implica una fuerte posibilidad de confusión.

En los siguientes ejemplos seleccionados, se pone en evidencia el riesgo de confusión para el consumidor:

A. Medicamento que busca omitir su naturaleza

Los medicamentos que requieren prescripción médica poseen una particularidad: sólo un profesional prescriptor, principalmente un médico, puede recomendar su uso. De ahí que sea pertinente preguntarse, en primer término, si resulta razonable (no en los términos de legalidad, si no de sentido común) el hecho mismo de hacer publicidad sobre ellos dirigida a los consumidores. Dentro de la muestra de 21 materiales publicitarios de medicamentos, 19 correspondían a medicamentos de prescripción médica. Tan sólo ocho de esas publicidades cumplía con la inclusión de las leyendas que la legislación costarricense impone. Once materiales no especificaban leyenda alguna o tan sólo una de ellas. En ninguno de esos materia-

les se detalla el número de permiso publicitario que debe otorgar del Ministerio de Salud antes de su publicación. A continuación, se presenta un ejemplo:



Exterior



Interior

Sin pretender desconocer su importancia, se dejará de lado el análisis de la publicidad a la luz de temas como: si ésta presenta toda la información requerida por la normativa; si ésta permite distinguir si se está ante un medicamento que requiere prescripción o si por el contrario es de “venta libre”; si ésta emplea adecuadamente las imágenes de menores de edad. Para efectos del presente estudio se revisará lo concerniente a la confusión en cuanto a la naturaleza del producto, que se origina en la publicidad.

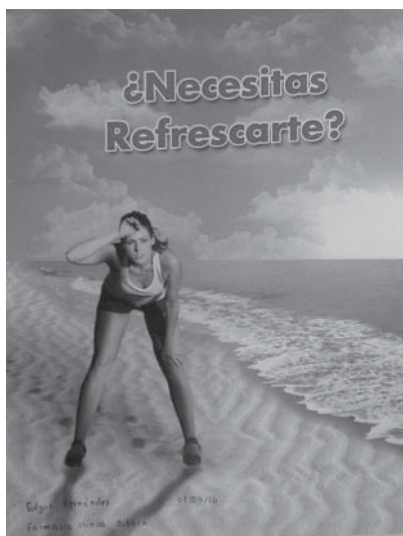
En este sentido, en la publicidad del producto Brosol compuesto®, el cual es un medicamento que requiere prescripción médica para su uso, puede observarse la exageración de imágenes de origen natural, aunque la publicidad no especifica el “origen natural” del medicamento. Esta exageración toma forma cuando se proyecta en el fondo un bosque. Al no aclarar si se trata o no de un “producto natural” y dado el caso de que esa casa farmacéutica también elabora productos naturales (como Rowetos®, cuyo componente es Hedera Helix), este material publicitario se presta a confusión en cuanto a la naturaleza del producto anunciado. Esta publicidad no presenta los elementos suficientes para asegurar que es un medicamento y, menos, que se trata de uno que requiere prescripción médica.

Adicionalmente, debe prestarse atención a que se resalta el sabor del producto. La publicidad, además de informar sobre el sabor a frutas, como se esperaría que lo hiciera, opta por utilizar imágenes y calificar el sabor de “exquisito”. Se entiende

que resulta deseable que el medicamento posea un sabor que sea agradable, más aún si está destinado para los niños y menores de edad. Sin embargo, publicitar su sabor como si se tratara de un elemento importante para tomar en cuenta, puede ser confuso a la hora de concebir el producto como un medicamento. El sabor es un elemento que suele valorarse típicamente cuando se escogen los alimentos.

B. Medicamento que busca promocionarse como alimento

Otro ejemplo significativo es el del medicamento de prescripción Gacimex®, cuyo componente activo es Magaldrato y Simeticona; del laboratorio Rowe. Al igual que el material publicitario mencionado en el punto anterior, el fondo remite a un ambiente natural (una playa), en una parte se presenta una mujer joven que aparenta realizar ejercicio y aparece el texto: “¿Necesitas refrescarte?”. Al otro lado se presenta el nombre del medicamento como título, como eslogan el texto “Máxima sensación de frescura” y como texto de apoyo las características del medicamento. En esta publicidad también se hace referencia al sabor: “insuperable sabor a vainilla”. Incluso se presenta una imagen de corte realista, de vainas de vainilla y su flor.

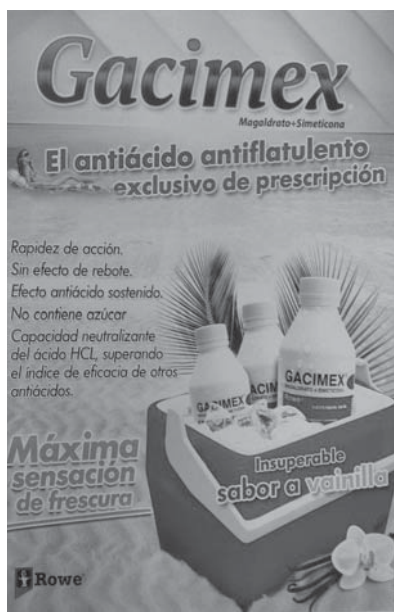


Continuando con la descripción de la imagen, se presenta el producto en una hielera llena de hielo, y al empaque primario del medicamento se le presenta con gotas de agua fuera de la botella, transmitiendo la idea de frescura.

Las observaciones son similares a las realizadas en el ejemplo anterior. Se da un uso inadecuado de la representación del sabor del medicamento y de la exageración en los elementos de origen natural. No obstante, se observan también grandes diferencias. Por ejemplo, el texto que llamamos “de bajada” que dice: “El antiácido antiflatulento exclusivo de prescripción”. La misma publicidad presenta elementos contradictorios. Por una parte, asegura ser de prescripción, pero por la otra, no presenta ninguna leyenda requerida por la normativa, para la publicidad de este tipo de productos.

Además, la manera de publicitarse rescata elementos de otro tipo de producto como son las bebidas (dentro de la categoría de los alimentos). Se aprecia que es un medicamento únicamente al prestar atención a algunos textos presentes como cuando se menciona el componente activo, el texto “de bajada” y ciertas líneas en su texto de apoyo como: “Rapidez de acción”, “Efecto antiácido sostenido” y “Capacidad neutralizante del ácido HCL, superando el índice de eficacia de otros antiácidos”.

Los demás elementos son referentes publicitarios de productos naturales o de alimentos. Por ejemplo, el texto “Sin efecto rebote” es un elemento utilizado en productos naturales que hacen alarde de no tener efectos secundarios, por oposi-



ción a los medicamentos, los cuales generalmente poseen este tipo de efectos. Los demás textos como “No contiene azúcar”, “Máxima sensación de frescura”, “¿Necesitas refrescarte?” e “Insuperable sabor a vainilla” parecen ser textos publicitarios para alimentos o bebidas, donde la decisión de compra tiene mucho que ver con el sabor y con la sensación refrescante en el caso de las bebidas. Sin embargo, se reitera que este es un medicamento de prescripción, que además alude al tema de la frescura y está indicado para síntomas de flatulencia.

El elemento visual es, sin embargo, el más impactante. Se trata de una botella de medicamento que es llevada a un paseo playero dentro de una hielera, lo que recuerda recursos publicitarios típicamente utilizados para promocionar bebidas (cervezas, gaseosas o refrescos hidratantes). También resulta confusa la “frescura” que la publicidad pretende transmitir; es decir, es efectiva porque el concepto se marca claramente. Sin embargo, no es tan clara la relación directa que podría tener un elemento como la “frescura” y un medicamento. El calor o la ausencia de frescura no es necesariamente un síntoma característico de una enfermedad a la cual esta publicidad este llamando a solventar. La flatulencia, que es el síntoma para el cual la publicidad afirma que se prescribe este medicamento, tampoco parece tener una relación tan clara con el calor o la ausencia de frescura.

Esta publicidad podría generar una gran confusión en cuanto a la naturaleza del producto (medicamento). Si bien presenta ciertos elementos que se relacionan con un medicamento (componente activo, texto de bajada, ciertos textos de información, marca de compañía farmacéutica y empaque primario del medicamento), todo lo demás sugiere que se trata de un alimento (una bebida).

C. Alimento que busca promocionarse como medicamento o producto natural con cualidades medicinales

El volante que publicita el alimento Miel de Mariola, producida por Meliponaria Plantaciones Forestales S.A., presenta elementos característicos de la publicidad de medicamentos. Entre sus particularidades, una lista extensa de usos y aplicaciones curativas que se le puede dar a la miel de Mariola, acompañada de la posología necesaria para cada caso. Primero explica que ayuda a prevenir enfermedades, luego especifica que cura infecciones. Cabe destacar, sobre el particular, la variedad de usos presentados en el volante, los cuales van desde heridas cutáneas hasta insomnio, cataratas y afecciones gastrointestinales.

Esta publicidad presenta al producto como si se tratara de un medicamento, en el sentido de que asegura que se curan estos síntomas y enfermedades. No se tiene certeza del respaldo científico de estas afirmaciones esta publicidad asegura que se trata de un producto “curativo”, lo que evoca claramente la idea de un medicamento.

USOS y APLICACION DE LA MIEL DE MARIOLA

Tradicionalmente nuestros antepasados han utilizado Miel de Mariola por sus propiedades antioxidantes que ayudan a prevenir enfermedades y curar infecciones.

USO	APLICACION
Curativo	
Heridas, quemaduras y ulceraciones ayuda a cicatrizar rápidamente	Aplice directamente pues desinfecta y desinflama la herida
Afecciones gastrointestinales y del estomago (ulceras)	Tomar todas las mañanas en ayunas una cucharadita
Gripe, resfrios, temperatura, molestias y tos	Prepare una cucharadita con limón y tómeta dos a tres veces al día
Picaduras de insectos e hinchazones por zolipes	Aplice una pequeña cantidad directamente a la parte afectada
Garganta inflamada o ulceras en la boca	Diluir 2 cucharaditas en ½ vaso de agua tibia y haga gargaras o buches
INSOMNIO	Tomar una cucharadita antes de acostarse
Cataratas, pterisición, conjuntivitis, orzuelos	Aplice diariamente dos gotas en cada ojo (este causa un ardor que es natural y pasajero)
Precaución	
Como antioxidante ayuda a prevenir enfermedades en tu organismo	Tomar todas las mañanas en ayunas una cucharadita

Tel: 2296-9948
 Cel: 8881-1447 / 8816-3828
 www.mieldeMariola.com
 info@mieldeMariola.com

D. Suplemento alimenticio que busca promocionarse como medicamento

El folleto de este producto Enterex Karbs de la marca Victus, es un ejemplo interesante. Se trata de un producto que ha sido clasificado como un suplemento alimenticio para efectos de registro sanitario. En la portada de la publicidad de este

Enterex Karbs

Características y Beneficios

Información Nutricional 23 5.7

INFORMACION NUTRICIONAL POR RACION (6 g)

	g/Sobre	Distribución Calórica
Carbohidratos	5.7	100%
Calorías	23 kcal	Salón: 0.48 mg
Índice g/L	4.0	Salón: 4.7 mg

Baja Ingesta Nutricional:
- Hiponatría/
- Anorexia

Aumento de los Requerimientos Calóricos:
- Quemaduras
- Despiertos

Riesgo de Desnutrición

Alteración en la función intestinal:
- Resección Intestinal
- Enfermedad de Crohn
- Enfermedad Celíaca

Enfermedades Crónicas:
- Insuficiencia Pancreática
- Insuficiencia Cardíaca

Pacientes que requieren un aporte extra de calorías

Suplemento de carbohidratos complejo para proporcionar mayor aporte calórico y/o de carbohidratos

100% Maltodextrina (Carbohidrato complejo)

Módulo calórico instantáneo sin sabor

Incrementa el aporte de calorías: (3.8 calorías por gramo de polvo)

Puede ser usado en dietas con control de azúcar

No altera sabores y se disuelve instantáneamente sin formar grumos

Puede ser añadido a la mayoría de líquidos y alimentos semi-sólidos

Módulo Calórico Instantáneo 100% Carbohidratos Complejos

Enterex Karbs

Lata con 450 g de Polvo.

Calidad Insurec

Calidad Insurec

producto, se encuentran imágenes de personas felices enmarcadas en hexágonos. Al lado de los mismos hay imágenes “simbólicas”: pan, lazo, cápsulas y una cruz relacionada con la medicina.

Al abrir el folleto, lo primero que se aprecia son las indicaciones del producto según el síntoma o enfermedad que se padezca, acompañado de las precauciones entre las cuales se especifica que el producto no es un medicamento. A continuación, se abre por completo el folleto y se observa a un profesional de la salud, diciendo: “Módulo Calórico Instantáneo 100% Carbohidratos Complejos”, al lado características y beneficios, así como la tabla del valor nutricional del mismo. Por último, se presenta la preparación del producto de manera soluble. Cabe destacar que según la naturaleza del producto este no es un medicamento. Sin embargo, la publicidad lo asemeja a un medicamento mediante el estilo de las imágenes utilizadas e, incluso, al brindar cierta información en el folleto.

En efecto, a pesar de que especifica expresamente que no es un medicamento, se presenta al mismo tiempo la imagen de un profesional de la salud, lo que transmite una idea específica. Además, no se aclara si este profesional es un médico o un nutricionista, lo cual contribuye a mantener la confusión. En ese sentido, podría afirmarse que posee “más peso” publicitario la imagen del profesional en salud que la indicación expresa de que no es un medicamento.

También, el producto presenta indicaciones sobre padecimientos. Cabe destacar, sobre este particular, que presenta primero una lista de enfermedades y, después, se presenta como una opción de dieta complementaria para personas sanas. Esto resulta confuso para el consumidor por cuanto se enuncian prioritariamente las enfermedades. Lo que sugiere que es ese el principal objetivo del producto, cuando no necesariamente lo es.

El conjunto de los elementos usados en la publicidad crea, en efecto, la idea de que se está ante un medicamento. Cuando es, en realidad, un complemento alimenticio (una categoría de alimento).

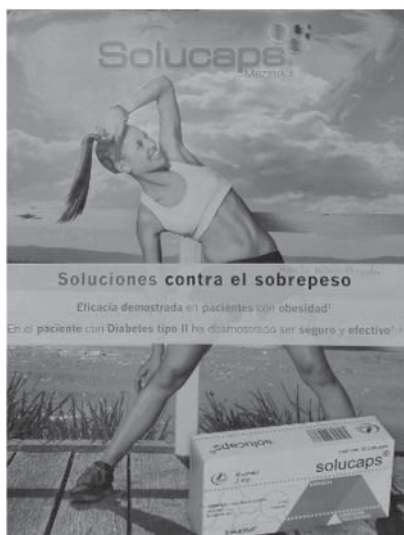
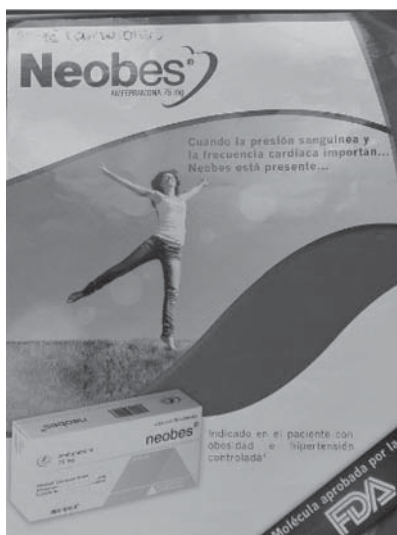
E. Producto natural con cualidades medicinales que busca promocionarse como medicamento

Como ha sido explicado antes, los productos naturales con cualidades medicinales constituyen, actualmente, una categoría distinta a la de los medicamentos. Sin embargo, a falta de otros estilos publicitarios, los productos naturales suelen ser presentados de forma que se asemejen a los medicamentos.

Cabe recordarle al lector que todos los materiales publicitarios analizados fueron encontrados en oficinas de farmacia. Por lo tanto, debe tenerse en cuenta que la confusión para el consumidor se ve incrementada, debido a que tradicionalmente en las farmacias se adquieren los medicamentos. La presentación de la publicidad, sumado al lugar en que ésta se encuentra, contribuyen a modificar la percepción sobre estos productos. Es como si el farmacéutico aprobara el producto como si se tratara de un medicamento, que tiene la particularidad de presentar un “origen natural”.

Los volantes de la casa farmacéutica Productos Medix, encontrados en una farmacia, representan un ejemplo en el que se puede generar gran confusión en las personas que los encuentren juntos. Los cuatro materiales publicitarios que se reproducen, afirman funcionar como reductores de peso y utilizan un formato muy similar en la presentación de su publicidad. Lo anterior, en cuanto a estructura, posicionamiento del texto, tipo de texto, tipos de imagen y presentación del empaque secundario.

Al mantener el mismo formato en los volantes y encontrarlos juntos, se puede generar una gran confusión a los ojos del consumidor, quién no será capaz de distinguir cuál de ellos es un medicamento y cuál es un producto natural. Tres



de esos productos son medicamentos de prescripción médica y sólo uno es un producto natural. Sin embargo, las diferencias en cuanto a su publicidad son existentes. *Terfamex*, *Solucaps* y *Neobes* son los nombres de los medicamentos de prescripción médica que se publicitan en esos volantes; mientras que *Terocaps* es el nombre del producto natural que también se publicita como reductor de peso.

Las características que vuelven a los volantes tan similares son: persona realizando algún tipo de actividad física al aire libre, todas ellas extendiendo de alguna manera sus brazos; presentación de empaque secundario en la zona inferior del volante; slogan en negrita y a colores en la misma ubicación del volante; texto de apoyo debajo del slogan del mismo color gris con juego de palabras alternadas en negrita, recuadro donde se encuentra el texto, en tonalidad transparente, que deja entrever el fondo; y los colores azules predominantes en dos de los volantes.

Característica	<i>Neobes</i>	<i>Solucaps</i>	<i>Tefamex</i>	<i>Terocaps</i>
Mujer 30 años	x	x	x	
Persona estirando brazos	x	x	x	x
Fondo paisaje natural	x	x		x
Slogan a color y negrita		x	x	x
Empaque secundario presente	x	x	x	x
Texto a la misma altura		x	x	x
Imagen representativa	x	x	x	x
Azul predominante		x		x

Fuente: Elaboración propia, 2016.

Como se puede apreciar, el volante del producto natural empata perfectamente entre los otros volantes de los medicamentos. Esto es aún más notorio en relación con el formato publicitario. Adicionalmente, en la parte posterior del volante se encuentra toda la información requerida para un medicamento en cuanto a etiquetado, se señalan: la forma farmacéutica, las indicaciones terapéuticas, las contraindicaciones, las precauciones generales, las reacciones secundarias, las interacciones medicamentosas, la vía de administración y dosis, la sobredosificación, la presentación y leyendas de protección. Estas aparecen tanto en los volantes de medicamentos, como en el del producto natural.

Otro aspecto que amerita hacerse notar, es que las leyendas de los medicamentos especifican que se trata de publicidad dirigida a médicos (por lo que en principio deberían estar fuera del rango de este estudio). No obstante, el volante de producto natural sí está dirigido al público en general y lo relevante es que presenta el mismo formato publicitario que el de los volantes que se encontraban al lado, en una de farmacia. En realidad, a pesar de lo indicado, los volantes de los

medicamentos también eran accesibles al público en general. Aunque esta publicidad no esté diseñada ni autorizada para este público meta, es un hecho que está llegando a esta población.

Conclusiones

En el mercado costarricense se encuentran actualmente diversas categorías de productos que son ofrecidos al consumidor, sin dejar en claro cuál es su naturaleza. A partir de dos categorías iniciales (alimentos y medicamento), han surgido otras categorías intermedias. La normativa ha respondido a esta evolución, pero lo ha hecho lamentablemente de forma poco clara, pues en ciertos casos es difícil lograr determinar de antemano la categoría a la que pertenece un producto.

Esta situación tiene efectos jurídicos y prácticos. En cuanto a los primeros, la dificultad para clasificar los productos, se traduce en la indeterminación del régimen jurídico aplicable: ¿Se trata de un medicamento, de un alimento o de otra categoría? El recurso a criterios de clasificación diversos vuelve complicada la aplicación de la normativa.

En relación con los efectos prácticos, esto ha dado paso a la conformación de campañas publicitarias que generan gran confusión en los consumidores. Los productos son objeto de un tipo de promoción publicitaria que no permite a los consumidores identificar fácilmente cuál es la naturaleza del producto. Esto tiene incidencias graves en la escogencia del consumidor, pero, sobre todo, aumenta el riesgo para su salud. Lo anterior, por cuanto el consumidor no puede determinar cuál es la eficacia real del producto y cuáles son sus riesgos asociados.

Bibliografía consultada

- Arias Mora, F. & Muñoz Ureña, H. A. (2014), De pacientes y prescriptores a simples consumidores de medicamentos. Referencia especial al mercado de medicamentos de Costa Rica, en *Problemas Actuales de Derecho y Salud. Perspectivas desde España y Latinoamérica*, Editorial Comares, pp. 157-185.
- Cadeau, E. (2000), *Le médicament en droit public*, L'Harmattan.
- Departamento de Salud – Cataluña (2009), *Guía para la publicidad de medicamentos de uso humano*, España. Dirección General de Recursos Sanitarios,

- p. 25, recuperado de: <http://www.gencat.es:8000/salut/depsalut/pdf/guiapublimedies.pdf>
- Diez, B. (2011), Publicidad de medicamentos en revistas científicas del ámbito de la salud. Universidad de Oviedo. Programa de doctorado: Avances en Medicina, recuperado de: <http://www.tdx.cat/handle/10803/84177>
- Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios Área de Información a Profesionales y Publicidad de Medicamentos Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, 2011, Guía del SNS para la publicidad de medicamentos de uso humano dirigido al público, España, pp. 36-38, recuperado de: http://www.msssi.gob.es/novedades/docs/MSPSI_GuiaPublicidadMedicamentos.pdf
- Donohue, J.M., Cevasco, M., & Rosenthal, M.B., A Decade of Direct-to-Consumer Advertising of Prescription Drugs, *New England Journal of Medicine*, 2007, 357(7), pp. 673-681.
- Hollon, M.F., Direct-to-consumer advertising: a haphazard approach to health promotion, *JAMA*, 2005, 293: 2030-3.
- Organización Panamericana de la Salud. Criterios éticos para la promoción, propaganda y publicidad de medicamentos. Washington, D.C.: OPS, 2013. (Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica - Serie Red PARF - Documento Técnico, 12).
- Proexport Colombia (2004), Estudio de Mercado Costa Rica – Sector Farmacéutico. Convenio ATN/MT-7253-CO. Programa de Información al Exportador por Internet. Bogotá, Colombia, 358 páginas. Recuperado de: <https://bitacorafarmaceutica.files.wordpress.com/2008/08/la-industria-farmaceutica-en-costa-rica.pdf>
- Vacca, C., Vargas, C., Cañas, M., & Reveiz L., Publicidad y promoción de medicamentos: regulaciones y grado de acatamiento en cinco países de América Latina, *Rev Panam Salud Publica*, 2011, 29(2), pp. 76-83, recuperado de: <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v29n2/a02v29n2.pdf>
- Viale, B., Le statut juridique de l'alimentation en Droit communautaire - Droit de l'alimentation. Tesis doctoral, Université de Rennes 1, 2001. Consultado el 6 de febrero de 2017: <https://halshs.archives-ouvertes.fr/tel-00106335/document>
- Wolfe, S.M., Direct-to-consumer advertising - education or emotion promotion?, *N Engl J Med*, 2002, 346: 524-6.

Biotecnología: una reflexión desde el bioderecho¹

José Ramón Salcedo Hernández*

Biotecnología: síntesis evolutiva y delimitación conceptual

Hablar de biotecnología a día de hoy es sumergirse en un complejo entramado de realidades diversas de muy variado signo. Ello es debido a que lo que entendemos por biotecnología a nivel conceptual, ha experimentado un cambio radical en unas pocas décadas. La biotecnología, como actividad basada en procesos de intervención biológica, no es una ciencia novedosa; al menos no lo es en el marco genérico de la capacidad del ser humano de participar en la creación de procesos que, desde antiguo, se han calificado de *biotecnológicos*. La biotecnología es tan antigua como la vida inteligente y convivimos con ella desde tiempo inmemorial.

La utilización de la biotecnología fue fundamental para que el ser humano sustituyera su estado de cazador, recolector y nómada por el de agricultor, ganadero y sedentario mediante la selección de plantas y semillas para las cosechas y el desarrollo de procesos específicos de fabricación de productos alimenticios².

* Profesor Titular de Bioderecho. Director Adjunto del Centro de Estudios en Bioderecho, Ética y Salud (CEBES). Director del Máster en Bioderecho: Derecho, Ética y Ciencia. Universidad de Murcia (España).

1 Este trabajo se enmarca dentro del proyecto de investigación de la Fundación Séneca (Agencia de Ciencia y Tecnología de la Región de Murcia): “E-salud y autonomía del paciente vulnerable a la luz del bioderecho” (ref. 19486/PI/14).

2 *Los habitantes de lo que hoy llamamos Oriente Próximo, en la Edad de Piedra, fueron los primeros en practicar la “manipulación genética”. Se sabe, por la información fósil de que disponemos, que realizaban la cría selectiva de animales domésticos y plantas cultivadas. Elegían para*

Los procesos se fueron perfeccionando hasta crear plantas, animales y alimentos adecuados a las necesidades humanas, de forma que productos tan importantes como el trigo, la patata, la cebada o animales como el perro, el cerdo y la vaca, tal y como los conocemos hoy en día, son fruto de la intervención del ser humano en sus genomas originales a través de biotecnologías tradicionales. Los primeros indicios del uso de la tecnología aplicada a seres vivos se remontan a los tiempos de los babilonios; de ellos “sabemos que seis mil años antes de Cristo fabricaban cerveza por fermentación microbiana. Tres mil años a. C, los sumerios eran capaces de fabricar casi 20 tipos de cerveza, y los egipcios fermentaban pan. O sea, miles de años antes de que se “descubriera” la existencia de microorganismos —en el siglo XVII, por A. von Leuwenhoek—, estos eran utilizados ya por el hombre”³.

Sin embargo, y por lo que se refiere al ámbito hereditario y de la genética, el desarrollo durante el transcurso de los siglos venideros fue prácticamente inexistente⁴. Hay que esperar al siglo XIX y a la demostración de Louis Pasteur de que

reproducir sus animales y cosechas, aquellos individuos —plantas o animales— que presentaban las mejores características deseadas. Por supuesto, en un proceso meramente intuitivo, del que hoy conocemos además su base científica incluso a nivel molecular. Durante muchos siglos, esta aproximación ha sido puramente intuitiva pero ciertamente eficaz. Ochando González, M.D., “Orígenes y bases de la revolución biotecnológica”, en *Revista del Centro de Estudios Constitucionales*, nº 4, septiembre-diciembre 1989, pp. 168-169.

3 Ochando González, M.D., “Orígenes...”, *ob. cit.* p. 169.

4 *La primera teoría conocida sobre la herencia la debemos a Hipócrates (siglo V a. de C), que habla de pequeños elementos representativos de todas las partes del cuerpo paterno concentrados en el semen. Aristóteles (384-322 a. C.) presenta una visión filosófica, pero interesante, penetrante, del tema: dentro de su conocida teoría sobre la potencia de lo que algo es capaz de llegar a ser, dice que el semen aporta un “plan” según el cual se “modelará” la sangre informe de la madre. La sustancia la proporciona la madre, la información, el padre [...] Pero durante más de veinte siglos después, se olvidan estas ideas y se acepta la generación espontánea como dogma. Ibidem.* La teoría de la generación espontánea, descrita por Aristóteles, sostenía que la vida se estaba originando continuamente a partir de restos de materia orgánica; la autogénesis sustentaba que surgían organismos de los lugares húmedos o de procesos como la putrefacción. En el siglo XVI *Ambroise Paré*, cirujano jefe del rey Enrique III de Francia, sostiene esta teoría cuando escribe: *Hallándome en una viña de mi propiedad,*

todos los procesos de fermentación son el resultado de la actividad microbiana para que, definitivamente, se produzca un giro radical y se supere la tradicional teoría de la generación espontánea. Poco después Edward Buchner da el paso definitivo al descubrir que, dentro de las células microbianas, existen unas sustancias vitales que son las responsables de todas las transformaciones químicas: las enzimas. De alguna manera, con ello se pone fin a lo que conocemos como la primera era biotecnológica. A partir de este momento la evolución de la biotecnología experimenta una aceleración significativa. Evolución que se encuentra íntimamente ligada a los dos grandes conflictos armados que se suceden durante la primera mitad del siglo XX. La Primera Guerra Mundial propicia el advenimiento de una nueva fase; es la segunda era biotecnológica, producto de la necesidad de satisfacer las demandas biotecnológicas encaminadas a tratar de desnivelar la balanza

*próxima al pueblo de Meudon, hice romper una enorme cantidad de grandes piedras sólidas. Dentro de una de ellas se encontró un grueso sapo vivo, sin que hubiera en la piedra la menor apariencia de abertura [...] Me maravilló el hecho de que este animal hubiese podido nacer, crecer y vivir allí. Pero el cantero me dijo que no había por qué asombrarse, pues varias veces había hallado animales de ésta y de otras clases en lo más recóndito de las piedras, sin que existiese el menor indicio de una abertura. Se puede explicar así el nacimiento y la vida de estos animales: son engendrados a partir de alguna sustancia húmeda de las piedras, cuya humedad, al entrar en putrefacción, produce tales seres. Véase The Annual Register, 1761, Natural History, pp. 82-83. Ejemplar digitalizado, Biblioteca de la Universidad de Virginia <https://babel.hathitrust.org/cgi/pt?id=uva.x001119514;view=1up;seq=9>. El naturalista belga, Jean Baptiste van Helmont (1577-1644), partidario de la misma idea, realiza un experimento que describe en su obra *Ortus Medicinae en los siguientes términos: Las criaturas como los piojos, las garrapatas, las pulgas y los gusanos son nuestros miserables huéspedes y vecinos, pero nacen de nuestras entrañas y excrementos. Porque si colocamos ropa interior llena de sudor con trigo en un recipiente de boca ancha, al cabo de veintitún días el olor cambia, y el fermento, surgiendo de la ropa interior y penetrando a través de las cáscaras de trigo, cambia el trigo en ratones. Pero lo que es más notable aún es que se forman ratones de ambos sexos y que estos se pueden cruzar con ratones que hayan nacido de manera normal... pero lo que es verdaderamente increíble es que los ratones que han surgido del trigo y la ropa íntima sudada no son pequeñitos, ni deformes ni defectuosos, sino que son adultos perfectos.* Ioan Baptista Van Helmont, *Ortus Medicinae. Id Est, Initia Physicae Inaudita*, Venetiis, 1651, p. 70.*

en el conflicto: los procesos Neuberg y Weizmann suponen un modo distinto de hacer biotecnología⁵. Con la Segunda Guerra Mundial, pese a que los descubrimientos de Pasteur, Robert Koch y Alexander Fleming habían revolucionado el tratamiento de las enfermedades infecciosas merced a los antibióticos, se hace urgente disponer de medicamentos que eviten la muerte por sepsis bacteriana: estamos ante la tercera era biotecnológica. Tan sólo hay que esperar a la década de los años setenta para, con el advenimiento de la ingeniería genética, dar el gran salto a la cuarta era biotecnológica. En adelante, toda la investigación y el desarrollo de aplicaciones tecnocientíficas al entorno humano, va seguir los pasos del camino marcado por el ADN y el conocimiento genético en general. Se rompe la cadena de eras marcadas por grandes hitos científicos: estamos ante una sucesión de avances vertiginosos que estructuran un nuevo concepto del género humano.

En paralelo al desarrollo del conocimiento científico, la historia del saber humano también fue determinante para una progresiva transformación cultural y de los valores en general. Si la originaria bioprototécnica permitió modificar los procesos naturales, pero siempre dentro de su propia capacidad de adaptación al entorno y, por tanto, sin alterar la estructura del ecosistema, la biotecnología modificante introdujo la posibilidad de sobrepasar la tolerancia biológica originaria (capacidad natural de adaptación o autopoietica) y crear nuevas características que podían adaptarse, o no, al entorno natural con el consiguiente impacto ambiental, social y sanitario. La biotecnología alterante ha sido el último peldaño alcanzado: la creación de nuevos genomas, la transgenia, el traslado instrumental de material genético entre diversas especies.

La biotecnología ha experimentado, por tanto, un notable cambio conceptual. Ya en la modernidad, la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), propone en el año 1982 una definición de biotecnología adaptada a la realidad existente y la describe como la “aplicación de los principios científicos y técnicos al tratamiento de los materiales por los agentes biológicos

5 El proceso Neuberg permitió producir glicerol (y de ahí la nitroglicerina) mediante una fermentación dirigida que se lograba agregando álcali y bisulfito de sodio al depósito de fermentación alcohólica. El proceso Weizmann producía disolventes como la acetona (esencial en el proceso de fabricación de las municiones).

para la obtención de bienes y servicios”⁶. Definición que ha sido reformulada recientemente por el propio organismo para dotarla de un mayor contenido descriptivo: “aplicación de la ciencia y la tecnología a los organismos vivos, así como a partes, productos y modelos de los mismos, para alterar materiales vivos o no, con el fin de producir conocimientos, bienes o servicios”⁷. Resulta especialmente significativo que la definición propuesta se refiera de forma conjunta a ciencia y tecnología; a modo de simbiosis de realidades inseparables que nos llevan al concepto de tecnociencia, o lo que es lo mismo, a la unión de teoría y práctica en

- 6 Bull, A.T., Holt, G., & Lilly, M.D.; *Biotechnology. International trends and perspectives*, OECD Publishing, París, 1982, p. 18. Los *agentes biológicos* se refieren a una amplia gama de catalizadores biológicos, pero particularmente a microorganismos, enzimas y células animales y vegetales. Los *bienes y servicios* son fundamentalmente los productos de las industrias farmacéuticas, biomédicas, de la alimentación y de transformación de materias primas.
- 7 El Grupo de Expertos en Indicadores sobre Ciencia y Tecnología (NESTI), en sus trabajos desarrollados entre los años 2000 y 2004, elaboró una ficha denominada: “Definición Estadística de la Biotecnología”. En ella aparece una lista de técnicas biotecnológicas específicas: i) *DNA/RNA (Genómica, farmacogenómica, sondas génicas, ingeniería genética, secuenciación/ síntesis/ amplificación de DNA/RNA, perfiles de expresión génica y uso de la tecnología antisentido)*; ii) *Proteínas y otras moléculas (Secuenciación/síntesis/ingeniería de proteínas y péptidos —incluyendo las grandes moléculas de hormonas—, mejora de métodos de dispensación de fármacos de gran tamaño molecular, proteómica, aislamiento y purificación de proteínas, señalización, e identificación de receptores celulares)*; iii) *Cultivo e ingeniería celular y tisular (Cultivo celular/ tisular, ingeniería de tejidos —incluyendo soportes titulares e ingeniería biomédica—, fusión celular, vacunas/ inmunoestimuladores, y manipulación de embriones)*; iv) *Técnicas de procesos biotecnológicos (Fermentación con birreactores, bioprocesos, biolixiviación, biopulpeo, bioblanqueo, biodesulfuración, biorremediación, biofiltración y fitorremediación)*; vi) *Vectores génicos y de RNA (Terapia génica, y vectores virales)*; vii) *Bioinformática (Construcción de bases de datos sobre genomas, secuencias de proteínas, modelado de procesos biológicos complejos, incluyendo la Biología de Sistemas)*; viii) *Nanobiotecnología (Aplica las herramientas y procesos de la nano/ microfabricación para construir dispositivos para estudiar los biosistemas y las aplicaciones en dispensación de fármacos, diagnóstico, etc.)*. Véase García López, J.L., Voz “Biotecnología (técnico)”, en *Enciclopedia de Bioderecho y Bioética*, Romeo Casabona, C.M. (Dir), Tomo I, Granada 2011, p. 280.

el fenómeno científico. La biotecnología se nos muestra como la tecnociencia del bios, la tecnología de lo vivo⁸.

Con un marcado carácter instrumental, Romeo Casabona se refiere a la biotecnología en atención a la “aplicación de conocimientos de numerosos sectores científicos e ingenierías con el fin de desarrollar procesos productivos; [...] aplicación de diversas técnicas sobre la materia viva” de tal forma que la biotecnología contemporánea tiene como eje el uso de “la ingeniería genética”⁹. Ello, sin embargo, no ha de hacernos olvidar que la especificidad (tecnología genética aplicada a la vida humana), pese a ser la más determinante en la actualidad, no es la única vertiente de la biotecnología, que también se proyecta sobre tecnologías no genéticas.

Lo que sí parece evidente es que la biotecnología, tal y como la conocemos a día de hoy, incorpora una serie de caracteres capaces de delimitarla con carácter general y, sucesivamente, particularizarla en sentido estricto. Así lo refiere Vanesa Morente al considerar que, en sentido amplio, la biotecnología supone la aplicación sobre la materia viva de conocimientos y técnicas procedentes de abundantes sectores científicos; a lo que, en su sentido estricto, habría que añadir las técnicas

- 8 Gilbert Hottois pone el acento en el hecho de que la moderna investigación es eminentemente tecnocientífica, ya que la simple observación de laboratorio no permite determinar su efectiva aplicación práctica. Hottois, G., *El paradigma bioético. Una ética para la tecnociencia*, Anthropos, Barcelona, 1991, p. 23. O, en similar sentido Javier Etxeberría, quien considera que el término tecnociencia permite la simbiosis entre ciencia y tecnología sin que ello presuponga dar prioridad a la tecnología y a la investigación aplicada. No obstante, advierte que no todo es tecnociencia, ya que ciencia, técnica y tecnología van a seguir teniendo espacios reservados independientes. Etxeberría Guridi, J. F., *La revolución tecnocientífica*, Fondo de Cultura Económica, Madrid, 2003, p. 23.
- 9 Romeo Casabona, C. M., Los desafíos jurídicos de las biotecnologías en el umbral del siglo XXI, en Martínez Morán, N., (coord.), *Biotecnología, derecho y dignidad humana*, Comares, Granada 2003, p. 46. De forma similar, para Eric S. Grace la novedad de la biotecnología moderna reside en las técnicas empleadas, no en el hecho de que se utilicen diversos organismos. Grace, E. S., *La biotecnología al desnudo*, Anagrama, Barcelona, 1999, pp. 21-22.

derivadas de la ingeniería genética, bioingenierías aplicadas con la finalidad de desarrollar procesos productivos¹⁰.

Biotecnología es, en definitiva, aquel conjunto de conocimientos que, en la era moderna, permite modificar de forma selectiva la actividad de los organismos vivos al objeto de alcanzar una determinada utilidad. Pero una utilidad que, desde el punto de vista obligado ontológico, ha de venir referida al bien de la especie humana, el entorno biológico y equilibrio del sistema en que se conjuga materia viva e inerte.

Biotecnología y farmacología

Pese a que la reflexión fundamental contenida en estas páginas se centra en la biotecnología desde la perspectiva de la ciencia del bioderecho, no podemos obviar el hecho de que se trata de una reflexión surgida bajo el hilo conductor de una idea de base: las relaciones entre bioética y farmacología. Es evidente que, para poder dar forma a esa idea, necesitamos del concurso de la biotecnología moderna y del tamiz que sobre ella podemos ejercer con criterios éticos, tecnocientíficos y jurídicos; ello nos ha de permitir formular una propuesta de bioderecho que establezca los parámetros de justicia por los que ha de discurrir dicha relación. Por ello resulta imprescindible abordar la relación que en la actualidad se da entre biotecnología y farmacología.

La farmacología es la ciencia que materializa la acción de los fármacos sobre los sistemas biológicos, abarcando tanto el conocimiento de sus fuentes y propiedades químicas, como el de sus efectos biológicos y usos terapéuticos. Estudia, por tanto, el valor terapéutico y/o la toxicidad potencial que los agentes químicos ejercen sobre los referidos sistemas biológicos¹¹. A partir de aquí, la farmacodinamia estudia los efectos moleculares, bioquímicos y fisiológicos de los medicamentos sobre los sistemas celulares y sus mecanismos de acción (cómo actúan sobre el organismo) y la farmacocinética su absorción, distribución y excreción (cómo

10 Morente Parra, V., *Nuevos retos biotecnológicos para los derechos fundamentales*, Comares, Granada, 2014, pp. 8-9.

11 American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, *Explore la farmacología*, Maryland, 2003, pp. 3-5.

actúa el organismo sobre los medicamentos). La investigación en farmacología abarca un extenso sector que incluye, desde el desarrollo de nuevos fármacos y el conocimiento en profundidad de las propiedades de los que ya existen, hasta la investigación de los efectos ambientales, el uso de los fármacos como vías de comprensión de las funciones celulares y sistemas de órganos y la determinación del impacto de la variabilidad genética sobre su eficacia.

El impacto de la biotecnología moderna sobre la ciencia farmacológica es, probablemente, una de las vertientes de más proyección en el ámbito de la genética y genómica aplicada. Farmacogenética y farmacogenómica¹² son los sectores de desarrollo que proponen una forma de configurar el tratamiento farmacológico desde parámetros radicalmente distintos a como se ha venido haciendo hasta el momento presente.

La farmacogenética, terminológicamente, es la primera en el tiempo¹³. Con ella se hace referencia al estudio de un gen o número reducido de genes, por lo que se trata de un término más específico que el de farmacogenómica. La *International Conference Harmonisation* la define como el estudio de las variaciones en las secuencias del ADN relacionadas con la respuesta a los fármacos. Su objetivo es

12 No existe, sin embargo, unanimidad en cuanto a la diferenciación entre ambas disciplinas. De hecho, no es infrecuente que se utilicen indistintamente y que se considere que su significado es sinónimo. Se suele indicar como primera referencia escrita la de Pitágoras en el año 510 a. C. quien describe cómo la ingesta de habas puede provocar una reacción potencialmente fatal. Este antecedente, sin embargo, se cita tanto en relación con la farmacogenética como con la farmacogenómica. Véanse, a modo de ejemplo, Daudén Tello, E., “Farmacogenética I. Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio”, en *Actas Dermo-sifiliográficas* 2006, AEDV, vol. 97, núm. 10, p. 626; y Prior-González, O. A., Garza González, E., Fuentes de la Fuente, H. A., Rodríguez Leal, C., Maldonado Garza, H. J., & Bosques Padilla, F. J., “Farmacogenética y su importancia clínica: hacia una terapia personalizada segura y eficiente”, en *Medicina Universitaria*, 2011, vol. 13, núm. 50, p. 43.

13 Friedrich Vogel en 1959 fue el primero en introducir el término farmacogenética para explicar la variación individual en la respuesta a los medicamentos. Iniciaba una disciplina en la que se trataba de combinar genética, farmacología y bioquímica. Vogel, F., “Moderne probleme der humangenetik”, en *Ergebnisse der inneren medizín und kinderheilkunde*, vol. 12, Springer Berlin Heidelberg, 1959, pp. 52-125.

“identificar qué medicamentos, y en qué dosis, se ajustan mejor al perfil genético de cada paciente. De este modo, se pretende que cada paciente reciba el fármaco más seguro y eficaz”¹⁴. La farmacogenómica estudia procesos más complejos que pueden llegar a tener en cuenta el genoma completo y que la citada *International Conference Harmonisation* define como el estudio de las variaciones en las características del ADN y ARN relacionadas con la respuesta a los fármacos¹⁵.

Tal y como indica Daudén Tello, *el objetivo principal de la farmacogenética es “optimizar el tratamiento de las enfermedades a nivel individual”, ir hacia una “terapia personalizada más segura y eficiente”. La farmacogenética puede cambiar la forma de prescribir en la práctica clínica diaria. En lugar de seguir el método actual de “ensayo y error”, de manera que los pacientes prueban diferentes dosis de un mismo fármaco y/o diferentes opciones terapéuticas, la farmacogenética permite ayudar al clínico a la hora de: 1. Seleccionar a aquellos pacientes que podrían responder bien o mal a un fármaco determinado antes de que sea prescrito [...]. 2. Seleccionar la medicación más adecuada para un determinado paciente. 3. Seleccionar la dosis más adecuada de un fármaco para un determinado paciente. La farmacogenómica trata de comprender las bases genéticas de la enfermedad y así poder definir nuevas dianas terapéuticas o marcadores moleculares que evalúen la eficacia de nuevos fármacos. Su objetivo final es conseguir nuevos y efectivos fármacos para las enfermedades comunes que carecen de tratamiento adecuado en la actualidad*¹⁶.

Lo cierto es que ambas vertientes de la moderna farmacología nos conducen al nuevo enfoque del tratamiento médico: la medicina personalizada. Y ello no habría sido posible sin los avances de la biotecnología, que han repercutido en todas las disciplinas y, entre ellas, en el ámbito de la farmacia¹⁷.

14 Ruiz-Canela López, M., Voz “Farmacogenética y farmacogenómica (ético)”, en *Enciclopedia de Bioderecho y Bioética*, Romeo Casabona, C.M. (dir.), Tomo I, Granada, 2011, pp. 859-860.

15 *Ibidem*.

16 Daudén Tello, E., “Farmacogenética I...”, *ob. cit.*, pp. 626-627.

17 Son evidentes los beneficios de una medicina personalizada, pero también lo son los riesgos que conlleva en relación con la intimidad, la confidencialidad y la discriminación basada en la información genética obtenida. Toda información genética asociada a la predicción de una enfermedad agudiza los problemas éticos relacionados con el derecho a la intimidad y obliga a reforzar la protección de los datos obtenidos, susceptibles de alcanzar un gran valor en el mer-

La biotecnología desde la percepción ética, valórica y social

Que los avances biotecnológicos han propiciado la aparición de profundos debates en el seno de la sociedad contemporánea no es una afirmación gratuita. Tal y como pone de relieve Rafael Pardo “puede afirmarse que la ciencia como institución y su recepción cultural por la sociedad están en un período de transformación profunda [...] la percepción social de la ciencia ha experimentado una transformación radical desde un optimismo científico-tecnológico irrestricto a un escepticismo y desconfianza no menos universales [...] los datos apuntan a la coexistencia de una creencia general en el progreso basado en el avance del conocimiento científico-tecnológico y una ansiedad creciente acerca de algunas tecnologías (o, de manera todavía más específica, de algunos elementos de determinadas familias tecnológicas), cuyas implicaciones y, en algunos casos, procedimientos de investigación o experimentación afectan a imágenes, creencias y valores”¹⁸.

Lo cierto y verdad es que el ser humano ha ganado un enorme ascendiente sobre los seres vivos y su entorno y, a su vez, ha conseguido traspasar los límites, hasta ahora infranqueables, de intervenir en su potencial biotecnológico. La genética ha posibilitado la alteración de todos los seres vivos, incluyendo a la especie humana, y ello, incluso, de forma irreversible. La posibilidad de introducir cambios antropológicos profundos ha hecho necesario que la ética y, como después veremos, el bioderecho analicen cuidadosamente esta realidad.

Si bien el paradigma biotecnológico (bioprototécnica, biotecnología modificante y biotecnología alterante) nos ha permitido determinar los acontecimientos que han supuesto una transformación cultural específica y el recorrido seguido por el ser humano hasta llegar a su situación de prevalencia, no nos ha advertido de las cuestiones éticas inéditas que traía consigo. Ha sido preciso plantear un

cado con fines ilícitos. Este es uno de los grandes retos a los que se enfrenta la biotecnología en general y la farmacogenética y farmacogenómica en particular.

18 Pardo, R., “La percepción pública de la biotecnología en Europa en el inicio del siglo XXI”, en *Retos de la sociedad biotecnológica. Ciencia y Ética*, Fundación FAES, Ávila, 2004, pp. 324-235.

nuevo paradigma; un paradigma bioético¹⁹ en el que confrontar el imperativo tecnológico con la reflexión ética²⁰.

El paradigma bioético es consecuencia de la aceptación por inercia que se ha hecho, en no pocas ocasiones, del desarrollo tecnocientífico. Se le ha permitido evolucionar siguiendo su dinámica propia y, por tanto, exenta de pensamiento o, al menos, de acompañamiento reflexivo y crítico²¹. Gilbert Hottois lo expresa gráficamente en las primeras líneas de su obra *El paradigma bioético*: “Cuando algo se hace omnipresente hasta el punto de confundirse con el aire mismo que se respira, es extremadamente peligroso ignorarlo, descuidarlo o, incluso, simplemente, banalizarlo no evacuándolo correctamente. Esto es lo que, a menudo, sucede, desgraciadamente, con la técnica”²².

- 19 El paradigma bioético es formulado por Gilbert Hottois, quien parte del principio de responsabilidad óntica de Hans Jonas, uno de los filósofos más críticos con el paradigma biotecnológico. Para Jonas el principio de responsabilidad descansa en la necesidad de ligar el desarrollo tecnocientífico a una teoría de los valores. Tanto el principio de precaución (criterio para la gestión de los riesgos y la determinación de las medidas de protección adecuadas) como el de responsabilidad óntica (certeza de la dignidad del ser humano frente a la incertidumbre/riesgo que genera la tecnología y el temor de su pérdida) coinciden en la necesidad de tomar conciencia de los riesgos tecnológicos que acechan la existencia actual y futura del ser humano. Véase Jonas, H., *El principio de responsabilidad. Ensayo de una ética para la civilización tecnológica*, Trad. Javier M^a Fernández Retenaga, Herder, Barcelona, 1995.
- 20 El imperativo tecnológico se formula en la dinámica del saber hacer, que no se deja frenar por temores o preocupaciones de orden valórico: todo lo que se puede hacer se hará. La reflexión ética se vierte en la necesidad valórica de influir sobre los acontecimientos.
- 21 No se trata de poner límites éticos a la investigación científica, al desarrollo de la ciencia, sino de fijar las condiciones del proceder humano: *No se puede poner ninguna traba de naturaleza moral al afán del hombre por conocer. Donde sí existen limitaciones es para la acción humana, ya que la ética se refiere a los fines de la vida y a la acción del hombre y eso es lo que puede estar limitado y debe estarlo por principios*. Sánchez Cámara, I., “El progreso científico en una perspectiva humanista”, en *Retos de la sociedad biotecnológica. Ciencia y Ética*, Fundación FAES, Ávila, 2004, pp. 327-328.
- 22 Hottois, G., *El paradigma bioético. Una ética para la tecnociencia*, Anthropos, Barcelona, 1999, p. 7.

Ello no significa situar la tecnología en el plano aquellas cosas que, por principio, han de ser puestas en cuarentena. Nada más lejos de la realidad. Simplemente se trata de saber situarse ante ella. Ilustrativas en este sentido son las palabras del Papa Francisco que, en su Encíclica *Laudato si*, lo expresa con notable claridad: *La humanidad ha ingresado en una nueva era en la que el poderío tecnológico nos pone en una encrucijada. [...] Es justo alegrarse ante estos avances, y entusiasmarse frente a las amplias posibilidades que nos abren estas constantes novedades, porque “la ciencia y la tecnología son un maravilloso producto de la creatividad humana creada por Dios”. La modificación de la naturaleza con fines útiles es una característica de la humanidad desde sus inicios, y así la técnica “expresa la tensión del ánimo humano hacia la superación gradual de ciertos condicionamientos materiales”. La tecnología ha remediado innumerables males que dañaban y limitaban al ser humano. No podemos dejar de valorar y de agradecer el progreso técnico [...] La tecnociencia bien orientada no sólo puede producir cosas realmente valiosas para mejorar la calidad de vida del ser humano [...] También es capaz de producir lo bello y de hacer “saltar” al ser humano inmerso en el mundo material al ámbito de la belleza. [...] Pero no podemos ignorar que la energía nuclear, la biotecnología, la informática, el conocimiento de nuestro propio ADN y otras capacidades que hemos adquirido nos dan un tremendo poder. [...] Cada época tiende a desarrollar una escasa autoconciencia de sus propios límites. Por eso es posible que hoy la humanidad no advierta la seriedad de los desafíos que se presentan [...] El problema fundamental es otro más profundo todavía: el modo como la humanidad de hecho ha asumido la tecnología y su desarrollo junto con un paradigma homogéneo y unidimensional. [...] en el origen de muchas dificultades del mundo actual, está ante todo la tendencia, no siempre consciente, a constituir la metodología y los objetivos de la tecnociencia en un paradigma de comprensión que condiciona la vida de las personas y el funcionamiento de la sociedad*²³.

Por todo ello a la ética aplicada a las ciencias de la vida, y mediante la aplicación del citado paradigma bioético, le corresponde una doble tarea: a) la primera de carácter descriptivo y de esclarecimiento, para evitar así cualquier tipo de fundamentalismo en el análisis ético y sugerir que las decisiones a tomar sean estudiadas de forma ponderada. Se trata de lograr que la biotecnología sea mirada,

23 Papa Francisco, Carta Encíclica *Laudato si* (24 mayo 2015), 102-107, pp. 79-84.

tanto en función de los beneficios que aporta a los seres vivos, como en su posible potencial de amenaza hacia el futuro²⁴; b) la segunda de carácter normativo y de propuesta decisional, para conseguir que el debate en torno a los logros, los valores y los riesgos de la biotecnología no se reduzca a una discusión de expertos. Es preciso dar forma a la labor de esclarecimiento (la iluminación de la caverna) y que ésta reproduzca el sentir y el pensar de la sociedad. Se trata de determinar la sustentabilidad social, no económica; es decir, la magnitud de los riesgos que la sociedad está dispuesta a asumir en vista de los beneficios esperados. Esto requiere de una ética que lleve el debate público más allá del mero esclarecimiento y recurra al bioderecho para alcanzar mecanismos decisionales vinculantes que permitan o limiten, según el caso, una determinada práctica biotecnológica. Este segundo plano operacional constituye la condición suficiente para el control de la actividad biotecnológica.

Además, hay que tener especial cuidado en evitar que la biotecnología aumente las brechas existentes entre quienes pueden acceder a ella y quiénes no. Esta es una tendencia propia del desarrollo biotecnológico que es preciso corregir, ya que la complejidad y coste del desarrollo biotecnológico, puede llegar a convertirlo en un artículo de lujo que provoque una distribución asimétrica de los beneficios (concentrados en un pequeño sector) y de los riesgos (dispersos en un amplio espectro poblacional). En este caso, ética y bioderecho han de ponderar el componente valórico y jurídico de los proyectos (ecuanimidad en la distribución de riesgos y beneficios), constituyéndose en agentes de control de la equidad de los procesos biotecnológicos²⁵. Esto nos lleva también a categorizar la solidaridad como principio ético que ha de ser aplicado en clave biotecnológica. Un principio cuya misión es orientar la actividad humana estableciendo los márgenes en los que deben desenvolverse las conductas personales para ser consideradas correctas

24 Es la tarea que Platón atribuye al filósofo en el *Mito de la Caverna* cuando éste retorna a ella; es decir, la tarea de analizar los hechos y el proceso biotecnológico del modo más imparcial posible, ponderando a la luz de la razón los argumentos en pro y en contra de su aplicación en general y en cada caso específico.

25 *Así como la ciencia teórica podía ser llamada pura e inocente, la tecnociencia, al ser esencialmente actividad productora y modificadora del mundo, no es nunca totalmente inocente. La praxis es éticamente problemática.* Hottois, G., *El paradigma...*, ob. cit., p. 28.

y orientadas al bien común²⁶. *El principio de solidaridad se sitúa bajo una doble perspectiva; por un lado, desde contextos teóricos que establecen la escala jerárquica de valores del sistema ético; y por otro, desde ámbitos experienciales que indican la urgencia de la situación y del valor que debe ser realizado en el momento, con independencia de su rango*²⁷. A ello ha de orientarse una biotecnología basada en la equidad y en la justicia.

Finalmente, cabría hacer una breve referencia a lo que algunos denominan *biotecnética*. Se trata de un instrumento a través del cual se pretende determinar *qué evolución, en qué grado y hasta qué punto se modificarán los valores y las valoraciones éticas, en una sociedad que se está configurando como globalmente virtual*²⁸. Es un nuevo paradigma: el paradigma biotecnético, a través del cual se quiere constatar que los parámetros de la ética normal no son suficientes para valorar los conflictos de valores e intereses que se originan a la luz del progreso biotecnológico y que es preciso, por tanto, plantear una serie de interrogantes: ¿cómo gestionar de modo ético el poder biotecnológico?, ¿cómo adoptar preven- ciones éticas para que el uso de la biotecnología sea útil, beneficioso y justo?, ¿dónde situar las fronteras entre los riesgos y beneficios?, ¿cómo conciliar valores tradicionales y nuevos parámetros de valoración?, ¿cómo transmitir esos valores? En definitiva ¿cómo vivir, en la era biotecnológica, en libertad, igualdad, fraternidad, solidaridad y responsabilidad? El objetivo no es la predicción moral, sino la prevención en la era biotecnológica y ello exige revisar los sistemas filosóficos, renovar los códigos éticos, actualizar los modelos de educación, innovar los méto- dos de enseñanza, replantear los sistemas de transmisión de los valores, posibilitar la investigación, mejorar la calidad y utilizar los medios de gestión en función de

26 *En las condiciones actuales de la sociedad mundial, donde hay tantas inequidades y cada vez son más las personas descartables, privadas de derechos humanos básicos, el principio del bien común se convierte inmediatamente, como lógica e ineludible consecuencia, en un llamado a la solida- ridad.* Papa Francisco, Carta Encíclica *Laudato...*, *ob. cit.* n.º 158, p. 122.

27 De Velasco, J.M., “La biotecnología y el principio de solidaridad”, en *Biotecnología, desarrollo y justicia*, Romeo Casabona, C.M. (ed.), Comares, Bilbao-Granada, 2008, p. 111.

28 Rodríguez Merino, J.M., *Ética y derechos humanos en la era biotecnológica*, 3ra ed., Dykinson S.L., Madrid, 2012, p. 65.

bienes y valores. Se trata de racionalizar la biotecnología creando una conciencia ético-crítica y un replanteamiento ético y humano en la sociedad²⁹.

La importancia del bioderecho en la era biotecnológica

Como hemos visto, la biotecnología ha experimentado, a lo largo de la historia, pero fundamentalmente en las últimas décadas, una evolución de considerables proporciones. El hecho de que la moderna biotecnología haya centrado su desarrollo en torno a la genética y que la secuenciación de la cadena de ADN haya sido determinante en su proceso evolutivo, está en el origen de la profunda reflexión ética que se ha producido (y que sigue produciéndose) a todos los niveles.

La ética aplicada a las ciencias de la vida se ha venido utilizando como método para tratar de establecer criterios de valor ante los interrogantes suscitados por la biotecnología. Se ha tratado, en definitiva, de resolver las cuestiones a través del tamiz ético, lo cual no ha sido del todo efectivo, sino que, en numerosas ocasiones, ha sido producto de enfrentamientos entre concepciones éticas. La bioética (término acuñado para identificar esta reflexión de ética aplicada), no ha sido capaz de dar soluciones universales o, al menos, directrices generales que permitiesen la resolución de los interrogantes suscitados por la intervención biotecnológica en el ser humano y en las ciencias de la vida en general. Tampoco los paradigmas utilizados. En la raíz de esta parcial eficacia está el error de haber tratado de buscar la solución sólo desde planteamientos éticos, cuando la realidad biotecnológica exige la concurrencia de otra serie de reflexiones complementarias de la ética.

La sociedad moderna es compleja, multifacética, plural, con propensión a dimensionar la libertad a grandes niveles y a diversificar el concepto de dignidad³⁰

29 *Idem.* pp. 65-72.

30 *La noción de "dignidad humana" se vincula con el "respeto incondicionado que merece todo individuo en razón de su mera condición humana, es decir, independientemente de cualquier característica o aptitud particular que pudiera poseer"* (Bayertz, K., Voz "Menschenwürde", en Hans-Jörg Sandkühler (coord.), *Enzyklopädie Philosophie*, Hamburg, 1999, p. 824). *Según la conocida expresión kantiana, la dignidad es "algo que se ubica por encima de todo precio y, por lo tanto, no admite nada equivalente"; mientras las cosas tienen "precio", las personas tienen "dignidad"* (Kant, I., *Fundamentación de la metafísica de las costumbres*, Ariel, Barcelona, 1999, p.

más allá de su indefinido sentido ontológico³¹. Por ello no es posible determinar el carácter ético o no de una cierta realidad si no se acude a una ética determinada; ética que, en principio, no coincide con el concepto genérico e impreciso de bioética que se viene utilizando. Y, además, no sólo la ética es la que ha de determinar el carácter aceptable o no de un supuesto biotecnológico: ciencia y derecho han de compartir el elemento decisonal. Con ello nos aproximamos al concepto y método del bioderecho.

Lo que buscamos es una solución justa en donde los planteamientos éticos, los conocimientos de la ciencia y la prudencia del derecho alcancen un punto convergente. Sólo así podremos dar respuesta a esta sociedad plural en la que libertad y dignidad se proyectan de forma multifacética. Por tanto, necesitamos algo más que una *bioética*, necesitamos de los planteamientos de una ética determinada capaz de aglutinar realidades existenciales diversas. Una ética que, en simbiosis con la racionalidad de la ciencia y la prudencia del derecho, nos permita encontrar el mínimo común denominador que avala la decisión justa y respetuosa con el ser humano y su entorno.

Y si necesitamos algo más que una bioética, es porque la bioética no es una. No existe una única bioética. Lo correcto sería hacer referencia a las *bioéticas*, a las diferentes soluciones éticas existentes en función del código teórico y moral en que se fundamenta cada bioética. No es aceptable que, ante un mismo supuesto

189). *En otras palabras, la dignidad, como prerrogativa característica de las personas, es un valor absoluto que escapa por tanto a todo cálculo utilitarista de costos-beneficios.* Véase Andorno, R., Voz “Dignidad humana (jurídico)”, en *Enciclopedia de Bioderecho y Bioética*, Romeo Casabona, C.M. (dir.), Tomo I, Granada, 2011, p. 658.

- 31 Además de la que se denomina *fundamentación incondicionada* de la dignidad, que es la que hace referencia al modelo ontologista (se es digno por ser persona y se es persona por ser humano), también hay que tener en cuenta su *fundamentación condicionada*, que tiene su origen en los modelos intelectualista, eticista-moderno y emotivista-postmoderno, en los que la dignidad depende, respectivamente, del desarrollo y ejecución de las cualidades intelectuales (capacidad para pensar y conducir la propia existencia), morales (autonomía y libertad) y emotivas (emotividad y eliminación de conflictos). Se trata de valores cuantificables e individualizables en cada persona que permiten, junto al modelo ontologista, aproximarnos con mayor concreción al concepto de dignidad.

de hecho, la solución pueda ser radicalmente distinta según la óptica de la bioética desde la que se resuelve. Frecuentemente las bioéticas se sustentan en éticas de máximos, se trata de éticas de la vida buena o de la felicidad que provienen de concepciones filosóficas, religiosas o culturales. Son asumidas por las personas y grupos en el legítimo ejercicio de su libertad de conciencia, pero en ningún caso pueden imponerse³².

Para poder dar respuesta a la realidad heterogénea de nuestra sociedad necesitamos de una ética mínima. De una ética capaz de proponer principios morales básicos para la vida cívica, basados en criterios de justicia (el consenso razonable por encima de las diferencias). Una ética que permita institucionalizar el consenso (plasmarlo en leyes), tanto en el ámbito nacional como en el internacional, al fin y al cabo, éste es el origen de la Declaración Universal de los Derechos Humanos. Una ética cívica de los ciudadanos en una sociedad pluralista que comparte un consenso sobre los valores y normas que constituyen el mínimo ético irrenunciable, exigible a todos. Todo ello se puede sintetizar en la libertad, dignidad de la persona y el respeto de sus derechos, la solidaridad y la justicia social.

Por tanto, ha de ser una ética laica, es decir, racional a la hora de formular la dimensión moral de la vida humana; pluralista, capaz de integrar la diversidad de enfoques en la construcción del acuerdo moral; y mínima, el mínimo común denominador moral en una sociedad pluralista. Partiendo de estas bases, es posible fijar el primero de los pilares sobre los que se ha de sustentar el bioderecho, como ciencia cuya vocación es responder a los retos biotecnológicos no resueltos por las bioéticas. Pero aún faltan otros dos pilares.

El siguiente pilar es la ciencia (tecnociencia, biotecnología...). A ella corresponde informar de la realidad temporal del conocimiento científico. Determinar los hechos constatables, el estado de certeza de la cuestión, si es debatida, y su grado de variabilidad y aplicabilidad. Sin su concurso es imposible plantear una hipótesis de contenido ético, ya que toda ética aplicada precisa del conocimiento de la realidad sobre la que actúa para desarrollar una solución moral adecuada.

32 Es fácil comprender que la solución ante una cuestión controvertida es muy posible que varíe en función del código ético que sustenta a una determinada bioética. A modo de ejemplo, no encontraremos una solución igual ante la cuestión de la experimentación embrionaria si aplicamos una bioética de orientación cristiana o una bioética existencialista.

Por último, el derecho. El tercer pilar sobre el que se construye el bioderecho. Al derecho le corresponde establecer los cauces de convivencia necesarios, las garantías de los derechos reconocidos, los deberes asignados y el juicio prudente conforme a criterios de justicia.

De esta forma, ante una controversia o interrogante derivado del entorno tecnocientífico o biotecnológico, no sólo va a intervenir la ética, sino que también lo va a hacer la moderna tecnociencia y el contenido jurídico que el derecho vierte sobre las relaciones humanas y sobre todo aquello que afecta a la convivencia y el fortalecimiento social.

De estas premisas surge y actúa el bioderecho como ciencia interdisciplinar que se adentra en nuevas formas de enfrentarse a los retos del mundo moderno. Porque en la actualidad, la interconexión e interdependencia entre las ciencias es cada vez más evidente y las soluciones justas y respetuosas con la identidad (humana, natural, social y medioambiental) de nuestro entorno exigen del concurso de un nuevo estilo de trabajo. De esta forma, ante una controversia que afecta a un tema de salud; o ante un problema relacionado con las tecnociencias, la biotecnología o las nuevas tecnologías en general; o ante una cuestión en la que se ve afectada la privacidad o la intimidad; o ante una realidad medioambiental; o ante un problema de dignidad..., no sólo intervendrá la ciencia y sus conocimientos avanzados; también lo va a hacer la ética interrogándose por los límites y las realidades transcendentales comprometidas en la decisión a tomar; y también lo hará el derecho estableciendo las reglas de convivencia necesarias y el juicio prudente ante lo diverso.

Esta es la realidad de un bioderecho que nace del método interdisciplinar y del trabajo en equipo. Sólo así es posible encontrar soluciones razonables, justas y asumibles por el conjunto de la sociedad. Soluciones que han de abordarse con carácter progresivo, arrancando de logros que pueden parecer, en principio, de escasa entidad pero que, con la fortaleza que proporciona el acuerdo con los fundamentos, han de convertirse, irremisiblemente, en el origen de futuras metas de mayor dimensión. Derecho, ética y ciencia como una sola cosa; cada una con sus principios específicos; con sus métodos propios de análisis; pero con una nueva metodología y pautas de resolución propias al combinar todos los saberes. El objetivo es evidente: dotar de carga ética y de fundamentación científica las propues-

tas, encontrando el mínimo común denominador mediante el que derecho, ética y ciencia convergen en la construcción de una solución justa.

Para ello el bioderecho ha de respetar una serie de reglas sin cuyo concurso puede quedar truncada la finalidad que persigue: a) en primer lugar, debe fundamentarse en una ética capaz de incorporar una gran diversidad de corrientes de pensamiento. Una ética de la vida dinámica, con vocación de obtener resultados palpables: una ética aplicada a las circunstancias concretas y a las situaciones derivadas del tiempo y lugar en que se producen los hechos controvertidos; b) en segundo lugar, debe proyectarse desde una ética aplicada de carácter civil; sustentada en la racionalidad humana secularizada y capaz de ser compartida por todos en un terreno filosófico neutro. Una ética laica (en cuanto racional) que formule la dimensión moral de la vida humana; una ética pluralista que acepte la diversidad de enfoques al construir el acuerdo moral; y una ética de mínimos que se construya desde el mínimo común denominador moral que ha de existir en una sociedad plural; c) en tercer lugar, debe atender al estado actual de la ciencia, siendo capaz de valorar el alcance de los resultados que ésta aporta. Ello exige un conocimiento específico de ciertos contenidos complejos, ajenos a lo jurídico y a lo ético, pero cuyo desarrollo son imprescindibles para resolver con coherencia las cuestiones a las que debe dar respuesta. Debe, además, ser capaz de diferenciar con prudencia jurídica y certeza moral (que no absoluta) aquellos resultados que poseen un alto índice de veracidad de aquellos otros en los que la cuestión es debatida. En función de ello, el análisis normativo ha de contener un mayor o menor grado de definición y de aplicación social; d) en cuarto lugar, debe realizar los análisis jurídicos con carácter interdisciplinar. Sin el concurso de las reflexiones de la ética aplicada de carácter civil y de las ciencias de la vida en general, el bioderecho no puede llegar a fijar criterios en los que se atiende a la justicia. El bioderecho no es una ciencia aséptica, todo lo contrario, está mediatizada por la existencia de una profunda fundamentación ética y una elevada justificación científica. Los resultados, caso de no partir de estas consideraciones, pueden contravenir las exigencias de la dignidad; e) y en quinto y último lugar, ha de sustentarse en los Derechos Humanos. Este es el origen y fundamento último al que ha de referirse en todo momento. En ellos se condensan los ámbitos de reconocimiento y protección que permiten fortalecer la dignidad del ser humano. El bioderecho ha de contribuir a la aplicación efectiva de estos derechos, a su

proyección en las generaciones futuras y a la profundización en el desarrollo de su contenido aplicado a las ciencias de la vida.

Pese a las diferencias de planteamiento sustantivo y de fundamentación ético-científica, quien suscribe estas líneas coincide, a grandes rasgos, con la reflexión que Romeo Casabona vierte sobre el bioderecho que, en definitiva, a lo que nos conduce es a un replanteamiento de fondo de nuestra forma de entender la realidad ética y jurídica de la nueva tecnociencia: “el bioderecho invierte la perspectiva: la atención se centra en el ser humano como destinatario (en todos los aspectos de su origen y evolución biológica) y, por tanto, como el potencial receptor de los beneficios o los daños y perjuicios, en lo que atañe a sus derechos y bienes jurídicos, de las ciencias biomédicas, es decir, no sólo la medicina sino también, la biología, la bioquímica, biofísica, así como las biotecnologías. Por otra parte, dada la ampliación del campo a todos los seres vivos, el bioderecho también debe ocuparse del equilibrio de los sistemas naturales, la protección de todos los seres vivos (la manipulación de microorganismos modificados genéticamente, la experimentación con animales, la clonación, la producción de transgénicos animales y vegetales y así sucesivamente), y específicamente de la seguridad de la investigación y la producción biotecnológicas, así como la protección jurídica de las invenciones derivadas de los mismos”³³.

El bioderecho es, en cierto sentido, consecuencia de las demandas formuladas por la biotecnología. Los nuevos escenarios precisan de nuevas fórmulas y el bioderecho discurre en esa dirección. Una fórmula que, además, tiene un eje irrenunciable: la sensibilidad hacia la persona, hacia el género humano en general y hacia el ecosistema en el que vive. El bioderecho, desde la objetividad de sus planteamientos y resultados, no puede dejar de mirar a quienes son sus destinatarios; y en ellos los que se trasluce es dignidad, realización personal, derecho a vivir (y a morir) en conciencia y a ser respetados socialmente en su autonomía, en cuanto este respeto se formula con reciprocidad. Lo que está en juego es la dignidad de la persona, la justicia, la protección de la salud y de la propia vida, la

33 Romeo Casabona, C. M., La función del derecho en la biotecnología, en *Ética de la Biotecnología. Una introducción*, Romeo Casabona, C. M. y De Miguel Beriain, I. (editores de la versión española). Landeweerd, L., Houdebine, L. M., & Ter Meulen, R. (editores de la versión original en inglés), Comares, Granada 2010, pp. 181-182.

solidaridad, la ética social y, en definitiva, una parte importante del futuro de la propia humanidad.

Consideraciones finales

La biotecnología, o si se prefiere, la tecnociencia en general, ha supuesto un cambio en el modo de ver y entender el sentido de lo humano. No en lo relativo a su esencia, por cuanto ésta sigue latente en la propia sensación ontológica, a nivel personal y colectivo; pero sí en las proyecciones que el ser humano hace del contenido de su humanidad. Los límites se han hecho más difusos, las afirmaciones categóricas se han puesto en cuarentena y el conocimiento ha sobrepasado la capacidad de comprenderse a sí mismo. Es el tiempo de las grandes conquistas y el de los sobrios interrogantes.

Los nuevos tiempos no pueden ser deudores de arquetipos del pasado. No es posible resolver las dudas que surgen alrededor de la intangible estructura de la naturaleza humana, con las herramientas tangibles de un saber extemporáneo. La adaptación a la identidad cronológica de un espacio temporal es consustancial a la dinámica evolutiva del ser humano y de su entorno y, por ello, no podemos quedarnos anclados ni en la perdurabilidad de las ciencias, ni en su método invertido, ni en su endogamia constitutiva. Hoy más que nunca, necesitamos nuevas formas de crear conocimiento y, para ello, hemos de liberarnos de las ataduras de lo ortodoxo. Arriesgar, buscar en la casa del vecino lo que no encontramos en la propia; y al vecino ofrecerle lo que es nuestro, para ver si lo mejora y lo hace también suyo.

Los avances científicos y las repercusiones que estos tienen en mundo actual, necesitan del análisis conjunto del saber; porque el saber no es divisible, al igual que no es divisible la realidad humana, tan sólo es parcelable para tratar de entenderlo (que no aplicarlo) mejor. A la hora de llevarlo a su destinatario (al ser humano) es interdisciplinario, interdependiente e interactivo.

El bioderecho se suma a esta corriente. No es posible entender la esfera tecnocientífica sin ligarla a la naturaleza humana; y en la naturaleza humana hay valores y, por tanto, sustrato ético; hay materia, realidad orgánica estructurada a partir de infinitos componentes y, por tanto, sustancia biológica; y hay convivencia, realización personal en libertad y en respeto a los demás y a las generaciones futuras

y, por tanto, exigencias de justicia. Esto aún se hace más patente al contemplar la naturaleza humana más frágil; aquella en la que la vulnerabilidad de los colectivos más desfavorecidos reclama nuestra atención por exigencia de su dignidad.

La vertiente social y humana de la tecnociencia, de la biotecnología, hay que contemplarla desde el bioderecho para reforzarla. Se trata de que el ser humano lo siga siendo cara a futuro, independientemente de la estructura que lo sustente, y de que su esencia permanezca inmutable. La esencia es dignidad, es valor y responsabilidad moral, es lo inmaterial que nos define y que no sabemos definir. Es, en definitiva, lo que nos hace ser lo que somos y no otra cosa; lo que nos permite ser, en compañía de otras *biorealidades* que también son.

Trasplantes sintéticos: de la euforia a la desilusión

Ixchel Itza Patiño González*

Los trasplantes como opción terapéutica se han incrementado en el siglo presente. Un sistema de trasplantes se enfrenta a dos problemas centrales que imposibilita el acceso a todos los que requieren un órgano o tejido: la escasez y el rechazo del injerto. El primero necesita de la donación cadavérica o en vida, el segundo necesita del uso de inmunosupresores. La implementación de los recientes avances tecnológicos, como la creación de tejidos artificiales podría generar cambios sustanciales que solucionarían los problemas centrales mencionados; serían grandes logros por parte de las nanotecnologías y las biotecnologías, pero el papel del mercado y del Estado como mecanismos que dirigen el rumbo de esta novedosa tecnología pueden obstaculizar o impulsar su advenimiento. Lo que pretendo sostener es que los trasplantes artificiales van a replantear las justificaciones éticas porque tanto la escasez como el rechazo del injerto involucran valoraciones de tipo moral.

Palabras clave: trasplante, biotecnología, moral, Estado, mercado

Existen dos tipos de trasplante de órganos y tejidos según su procedencia material: orgánicos, inorgánicos o también de la participación de ambos. Dentro de los orgánicos se encuentran aquellos que son donados y no donados. De los donados

* Doctorante en Bioética por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Profesor de Asignatura en la Universidad de Guadalajara (UdeG), miembro del Comité de Ética Clínica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

están aquellos que pueden ser de una persona en vida, que por su condición sólo pueden extraerse algunos órganos¹; y también pueden ser donados aquellos médica y legalmente autorizados cuando alguien presenta muerte cerebral². De los no donados podemos ubicar aquellos en los que no hay manifestación expresa para decidir sobre su destino. Por ejemplo, los xenotrasplantes, aquellos de procedencia animal y que tienen gran compatibilidad con la especie humana. Dentro de los injertos inorgánicos se sitúan aquellas prótesis producidas de materia no viva, como metales o polímeros. Las prótesis pueden reemplazar la funcionalidad, proveer de menores incomodidades al sustituir el órgano dañado y en ocasiones proporcionar cualidades estéticas. Dentro de los injertos que participan de materiales orgánicos e inorgánicos están aquellos que se combinan de manera sintética. Estos últimos han reunido la participación de la nanotecnología y la bioingeniería al contar con extraordinarios adelantos para la medicina regenerativa.

Trasplante convencional y trasplante sintético

Recientemente se están realizando experimentaciones con células madre que se cultivan y llegan a crecer sobre una estructura inorgánica (como las nanofibras hechas de polímero fundido) que sirve como base para construir la pieza deseada. Los investigadores del Instituto Karolinska en Suecia lograron en 2011 trasplantar una tráquea artificial a un hombre de 36 años que presentaba un cáncer incurable de tráquea y bronquios. La vía respiratoria fue reemplazada por un nanocompuesto bioartificial, luego de extirpar el tumor³.

Habremos de preguntarnos qué diferencia existe entre la bioartificialidad de los trasplantes de órganos y tejidos hasta ahora realizados y los trasplantes que

- 1 Segmento de hígado, ya que se regenera, una porción de pulmón, medula ósea y un riñón.
- 2 De los tejidos se pueden donar corneas y escleróticas, hueso, cartilago, piel, tímpanos, válvulas y vasos sanguíneos y de los órganos son corazón, hígado, riñón, pulmón, estómago, intestino y páncreas. Varía según el programa de trasplante que contemple la institución sanitaria de cada país.
- 3 *Cfr.* Tracheobronchial transplantation with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite: a proof-of-concept study. *The Lancet*, vol. 378, pp. 1997-2004, 10 December 2011. Revisado en [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(11\)61715-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)61715-7/fulltext)

son de tejidos cultivados. Para ello, será menester analizar qué podemos entender por artificial y por natural.

Hay gran coincidencia entre los filósofos que lo natural se entiende como aquello que existe con independencia de la intervención de la mano del hombre; de acuerdo con Lee, “lo natural viene de la existencia, sigue existiendo y deja de existir por completo, independiente de la voluntad humana y la manipulación” (1999, p. 82). Habría que aclarar que, también pueden dejar de existir elementos naturales por la voluntad humana.

Tanto un trasplante convencional como un trasplante sintético (si se me permite llamarlo así) al ser intervención de la voluntad del hombre no pueden tener la categoría de un procedimiento natural, pues, aunque participen de materia que proviene de la naturaleza (órganos y tejidos), el injerto se da en la manipulación de sus componentes, de la prolongación de vida y de ciertas adaptaciones que permita su viabilidad. En este sentido, su existencia depende de estas condiciones para que se pueda mantener funcionando en otro organismo. Inclusive, me atrevo a afirmar que, la participación del hombre para restaurar la salud de los afectados no es algo que pueda considerarse como puramente natural, pensemos en la aplicación de una vacuna que altera el curso natural de algún microorganismo.

Ahora bien, al enunciar que los trasplantes no son procesos naturales, entonces puede afirmarse que son artificiales. Pero, es una declaración un tanto precipitada, porque también se puede pensar que todo lo artificial no tiene o no se compone de elementos naturales. El hecho de que no sean procesos naturales no significa que no participen de la naturaleza, pues todo aquello que es fruto de la creación humana, necesariamente tuvo que salir de componentes que se encuentran en este mundo; de acuerdo con Mayorga, “la naturaleza es un elemento o causa imprescindible para la creación de las entidades creadas por los hombres en dos sentidos: como entorno de limitaciones para la sobrevivencia humana y como sustrato material para la satisfacción de las limitaciones padecidas” (2013, pp. 41-42).

Han sostenido varios pensadores la idea de que el contacto del hombre con lo natural da inicio a lo artificial, como lo expresa Negrotti al respecto “el término de artificialidad implica siempre el trabajo del hombre” (2003, p. 9). También Mayorga expresa que, “la distinción entre un objeto natural de uno artificial se basa en describir la presencia de intenciones que hagan posible la existencia de las

entidades artificiales” (2013, p. 39). Lo artificial implica entonces operar la naturaleza dirigida intencionalmente hacia un fin determinado. Dentro de la artificialidad se puede identificar un subconjunto denominado bioartificialidad, que se enfoca en la modificación de materia orgánica y en la que siguen manteniéndose sus componentes biológicos, aunque haya considerables transformaciones con el empleo de la tecnología y la mejora de las técnicas. Podemos decir que es bioartificial el proceso de trasplante, ya que el fin del procedimiento quirúrgico busca mantener el funcionamiento del órgano permaneciendo el componente orgánico como el trasplante de riñón, de corazón, entre otros. En este sentido, comparten la misma explicación de bioartificialidad los trasplantes que se vienen realizando de manera convencional y los trasplantes sintéticos. Sin embargo, la peculiaridad de los trasplantes sintéticos, al ser un proceso que implica la mejora y renovación de técnicas, tiene además la participación de la biología sintética que se caracteriza por diseñar y reproducir el funcionamiento similar al órgano que se pretende reemplazar.

Los artefactos son el producto que resulta de las necesidades de las sociedades que facilitan las actividades o funciones específicas. De acuerdo con Lee, “...un artefacto se puede definir como un objeto material que es su forma de realización de la intención humana, una entidad física que no existe en la ausencia de manipulación humana y la intervención, pero es deliberadamente creado por los seres humanos, de acuerdo con diseños explícitos para cumplir con fines específicas” (2003, p. 4).

Un artefacto participa de la naturaleza como causa material y de la intención, el diseño y planeación del hombre como causa formal, la voluntad del hombre es la causa eficiente, y la función específica es la causa final. Para ejemplificar la analogía de los artefactos con las cuatro causas que propuso Aristóteles hace ya más de dos siglos, pensemos en una cuchara, su causa material puede ser de madera, de plástico o de metal, su causa formal es idear un utensilio adaptable a la comida que se dificulta tomar con la mano, su causa eficiente es la intervención de la mano del hombre (pese a que no contamos con el inventor oficial de este instrumento efectivo), y por último la causa final es la intención de consumir los alimentos sin tener que usar directamente las manos. La intencionalidad en los artefactos es el componente que determina y configura su estado inicial; como lo señala Lee, “artefactos son las realizaciones materiales de estructuras intencionales humanas”

(2003, p. 18). Puede decirse que la intencionalidad como causa formal es inherente en lo artificial y en lo bioartificial; y de acuerdo con Lee, "...la biotecnología puede, en principio, si no está ya en la práctica, transformar un organismo vivo en un artefacto de tal manera que, al igual que el artefacto abiótico, sus cuatro causas ya no son fundidas e internas a la misma, pero se pueden separar y se asignan a una externa, la acción humana y su intencionalidad" (2003, p. 10).

Podemos distinguir entre artefactos y bioartefactos; estos últimos son materiales compuestos de organismos vivos o partes de ellos y de materia inorgánica y los primeros se componen de elementos inorgánicos. En este sentido, en los trasplantes es un bioartefacto el órgano que se trasplanta, inclusive el hombre mismo es un bioartefacto al que se le trasplante un órgano, como lo menciona Linares en el siguiente pasaje, "...el ser humano se transformará, no estará seguramente compuesto con partes mecánicas, no será un *cyborg*, sino que lo orgánico se convertirá en el medio eficaz del encadenamiento técnico. Y es aquí en donde entra en juego la novedosa ingeniería genética" (2008, p. 171).

Los bioartefactos en los trasplantes convencionales y los trasplantes sintéticos igualmente comparten la misma naturaleza material, pero aquí hay una distinción pertinente, como menciona Lee, "el telos de estos organismos ha sido diseñado e impuesto por los seres humanos. Los seres humanos son los creadores" (2003, p. 10). En los trasplantes sintéticos, el bioartefacto participa de causas materiales orgánicas y no orgánicas que mediante el diseño y la reproducción del órgano su causa final es introducida por el agente (causa eficiente) que asimila la causa final de los órganos ya dados; esto es, construir lo orgánico mediante elementos bioartificiales. Entre los fines de los bioartefactos están los de proporcionar principalmente funcionamiento, y con ello la durabilidad, adaptabilidad, efectividad y comodidad en su implementación, sin restar crédito también al carácter estético.

La biología sintética ofrece la capacidad de crear en el mundo bioartefactos que no están dados en la naturaleza, de modificar y producir funciones que no ofrece el medio ambiente. Esto genera, por un lado, el temor de que se puede hacer lo que sea al manipular y alterar a capricho todo lo que el entorno ofrece, dado que se tiene la creencia de que sólo debemos limitar nuestras acciones a los procesos y funciones que la naturaleza mantiene. Por el otro, también está el temor de que haya riesgos que no están previstos y en consecuencia que no puedan ser prevenibles daños menores o graves al no considerar la especie humana y la no

humana. Por otro lado, generan expectativas de vida para aquellos que tienen algún padecimiento que se creía intratable o incurable. De acuerdo con Negrotti, “el problema principal es aprender o inventar nuevas reglas y visiones para convivir con esta realidad que aún no es experimentada” (1999, p. 188). Es en este punto donde la ética necesita integrarse, detectar y ofrecer las razones que sostienen todas las posiciones para permitir la apertura de estas nuevas ciencias y tecnologías hacia la sociedad y el Estado o bien para limitar su actuación, además de saber cómo será, —de ser el caso—, la regulación y la negociación con el mercado.

Desafíos bioéticos ante los trasplantes sintéticos

Los bioartefactos están moldeados bajo los fines que constantemente demanda el mercado. Si llega formar parte de un programa sanitario el trasplante sintético, su aplicación se sometería a los mecanismos que pudieran exigir los sistemas económicos y de las necesidades que aquejan a los pacientes. Así mismo lo menciona Negrotti, “el equilibrio entre la estructura y las funciones sean reproducidos depende, por tanto, sobre los objetivos finales de la artificialidad o, incluso, sobre las expectativas de la población o del mercado” (1999, p. 184). Si resulta rentable crear órganos a la carta, la industria privada no perderá oportunidad de generar ganancias, pues la demanda es demasiada, y todos los que necesitan un trasplante que por alguna razón no son candidatos a recibirlo tendrían la esperanza de obtenerlo.

Las mejorías que traería de manera inmediata es que ya no habría necesidad de consumir inmunosupresores y las listas de espera se disminuirían o se difuminarían considerablemente; esto implicaría reducir los grandes costos destinados en tratamientos y fármacos que son de por vida para los pacientes trasplantados. Pero habríamos que preguntarnos: ¿si el sistema de salud público (Seguridad Social y las Secretarías de Salud) que ofrece el servicio de trasplante estaría obligado a seguirlo prestando sabiendo que incrementaría la población que demandaría su trasplante hecho con sus propias células madre?, ¿cuáles serán los costos totales por paciente para que puedan recibir un trasplante?, ¿el sistema de salud tendría los recursos suficientes como para cubrir a todos aquellos que lo necesitan, sabiendo que los criterios de exclusión ya no serían inflexibles?, ¿cómo regularía el Estado esta intervención clínica si sólo se instaurara en el sector privado?, ¿la sociedad estaría lo suficientemente informada para tomar una decisión acerca de los

posibles riesgos y beneficios que producirían los trasplantes sintéticos? Estas son algunas cuestiones que no se pueden dejar de lado, si lo que se busca es orientar el curso de las ciencias y las tecnologías hacia una responsabilidad ética.

En primera instancia el Estado necesita reconocer como prioridad a sus ciudadanos a qué se le dará importancia moral, y en consecuencia, actualizar y promover información, en la que la sociedad puede involucrarse y optar por el bien de todos incluyendo a minorías; sin embargo, y de acuerdo con Linares los “Estados liberales democráticos se han restringido a un orden legal mínimo y a regulaciones sociales cada vez más débiles por ser meramente ‘procedimentales’ y que han sido incapaces de evitar la creciente desigualdad social” (2008: 342). Ante los progresivos logros en la medicina el Estado necesita reformular su papel como regulador, tomando en cuenta la participación de los expertos en las materias correspondientes y también de los ciudadanos.

Las regulaciones que se establecen obedecen cada vez más a los intereses del mercado, en los que el rumbo de la economía es el que ofrece las alternativas y las posibilidades de actuar, ausentándose el análisis ético y el carácter humano. De acuerdo con Linares, “la solución debe estar orientada a mejorar el aprovechamiento de los recursos más que al crecimiento económico ilimitado, con base en nuevas ‘virtudes colectivas’ (moderación, austeridad, autolimitación y precaución) como parte de un cálculo pragmático de las posibilidades de una economía global sustentable” (2008, p. 344).

Si bien el mercado vela por sus intereses, no obstante, no puede ser ciego ante los problemas que se mantienen cuando perdura el exceso de agrandar las ganancias, pese a las carencias y demanda existentes en la sociedad. En el ámbito sanitario conseguir la mayor producción al menor costo no debe ser el único criterio para tomar decisiones, es importante señalar que existen fuertes preocupaciones que nos llevan a pensar en los principios que propone la ética biomédica, como el respeto a la autonomía, la no maleficencia, la beneficencia y la justicia como orientadores de las decisiones del sector salud. Cuando está ausente la consideración de estos principios se incurre en acciones que velan por el interés propio, por desigualdades, por peligros prevenibles y por dejar de valorar las preferencias y decisiones de los pacientes.

La sociedad necesita de manera urgente informarse sobre la labor que al Estado le compete, para que en consecuencia pueda participar en las decisiones que se

presentan cuando se tenga que autorizar o rechazar alguna implementación científico-tecnológica. Como lo explica Linares, “los ciudadanos deben involucrarse mediante diversos mecanismos y formas de representación porque ellos son los evaluadores y destinatarios finales de los sistemas tecnológicos” (2008, p. 443). Buscar una justificación ética razonable en los trasplantes sintéticos permite que se tomen en cuenta la diversidad de puntos de vista que podría generarse, posiciones en contra, a favor o moderadas, y en consecuencia decidir. Tomar en cuenta las dificultades, los costos, los beneficios, el alcance de oportunidad, el acceso igualitario y la autonomía de los destinatarios. Con el fin de poder llegar a un acuerdo razonable en el que se delibere sobre cómo se manejaría esta nueva biotecnología y no propiciar desigualdades entre los ciudadanos al desatender a sus necesidades y tampoco de provocar daños irreparables como mínimos tolerables. Como menciona Linares, “una ética que construya un nuevo concepto de responsabilidad colectiva y que establezca las bases para una acción ético-política a nivel global, más que para la mera toma de conciencia y acción individual” (2008, p. 441). La bioética necesita reivindicar su quehacer al hacer frente a los problemas actuales pues todos llegamos a tomar decisiones, pero no siempre tenemos el campo clarificado cuando de salud se trata, y sucede que, en muchas de las ocasiones nos dejamos aconsejar por las opciones que resultan atractivas, cerrando el espacio al diálogo, al análisis de información y de la consideración de opciones razonables.

Los trasplantes sintéticos traerían grandes cambios plausibles y óptimos sin lugar a dudas. Si se logra orientar a la ciudadanía, si el Estado y el sector sanitario público y privado atienden de manera integral una ética de responsabilidad, entonces la confianza en el desarrollo de esta nueva biotecnología podrá brindarnos grandes esperanzas para pacientes que requieren un órgano y que era impensable llegar a obtenerlo por criterios de exclusión médica o social.

Bioética: ¿es suficiente la buena voluntad?

A partir del primer trasplante de tráquea en junio de 2011 al paciente Andemariam Beyene se han realizado otros trasplantes de tráquea en los tres años posteriores. Sin embargo, los resultados no fueron los esperados. De los 9 trasplantes realizados 7 fallecieron, y los otros dos han sobrevivido al remover la tráquea sintética (Kremer, 2016).

El programa actualmente está suspendido, debido a que Paolo Macchiarini, el cirujano que encabezó el primer trasplante sintético de tráquea, mantuvo prácticas científicas cuestionables, ya que no se realizaron estudios suficientes que permitiera saber los riesgos para los pacientes, además de que no hubo evidencia en algún artículo de investigaciones previas con animales y tampoco se buscó la revisión de algún comité de ética en investigación.

En palabras del cirujano Macchiarini expresó que: "...me gustaría añadir que el bienestar de los pacientes siempre ha sido lo que me motiva, mi preocupación. Aunque puede haber críticas a los procesos de toma de decisiones y a los procesos administrativos, y estos pueden haber tenido consecuencias trágicas que en retrospectiva son profundamente lamentables, todos los involucrados en el cuidado clínico de estos pacientes sintieron que era lo mejor para esas personas. Eso no se puede pasar por alto" (Kremer, 2016). Queda claro que es poco común que el médico o investigador busquen generar un mal intencionado a los pacientes. Lo que no resulta suficiente es contar con la sensación de buena voluntad para buscar su mejoría. La importancia de que un proyecto de investigación sea revisado y analizado por pares y por comités de ética en investigación permite detectar: si existen riesgos y daños que pueden ser prevenibles, si el beneficio esperado supera el riesgo detectado, si los pacientes están realmente informados de lo que implica un tratamiento que está aún fase experimental, si los pacientes participaron de manera autónoma, libre de coerción o manipulación, si no hay conflicto de intereses entre instituciones, patrocinadores e investigadores, si el diseño del estudio es del acceso público.

Las nuevas opciones biomédicas para tratar a los pacientes y su consecuente éxito requieren no sólo de la experiencia técnica y científica, sino que, es importante el análisis y valoración moral de dichas situaciones. Al menos en este fracaso tecno-científico queda claro que, la buena voluntad de hacer lo mejor no puede soportarse en la sensación de que a ciegas pueda ser así.

Hacer lo mejor implica evaluar la toma de decisión, sus alternativas, el alcance en la toma del actuar, los riesgos y daños previsibles y beneficios calculados, la consideración de todos los agentes morales involucrados, los medios disponibles, sus costos, su acceso y la claridad de los propósitos.

Suspender la investigación tampoco es la vía más óptima cuando el experimento es significativo porque contribuiría en el mejoramiento de la práctica en el

trasplante. Lo que sí requiere es mantener un mayor control de la experimentación preclínica y pasar al estudio en seres humanos, una vez que los resultados en aquella muestren un progreso en dicha área.

Los retos que la bioética plantea a las investigaciones biomédicas no son a capricho y tampoco son dados de manera arbitraria. Si el propósito es tomar la mejor de las decisiones, su soporte queda mostrado que no puede recaer en el buen sentir o en las sensaciones, como lo expresó el cirujano Paolo. La mejor de las decisiones demanda justificaciones en el uso de la razón pública y de acuerdos de, al menos, los directamente involucrados.

Bibliografía

- Jungebluth, P. *et al.* (2011). Tracheobronchial transplantation with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite: a proof-of-concept study. *The Lancet*, 378(9808), pp. 1975-2048. doi: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(11\)61715-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)61715-7/fulltext)
- Lee, K. (1999). *The Natural and the Artifactual*. Estados Unidos: Lexington books.
- (2003). *Philosophy and revolutions in genetics. Deep Science and deep technology*. Nueva York, Estados Unidos: Palgrave Mc Millan.
- Linares, J. E. (2008). *Ética y mundo tecnológico*. México: FCE-UNAM.
- Kremer, William (2016, 13 de septiembre). La estrepitosa caída en desgracia de Paolo Macchiarini, el cirujano estrella que llegó a ser uno de los médicos más prestigiosos del mundo. BBC Mundo. Recuperado de: <http://www.bbc.com/mundo/noticias-37350198>
- Mayorga, A. C. (2013). *Factores epistemológicos del desarrollo tecnológico*. Guadalajara, México: Universidad de Guadalajara.
- Negrotti, M. (1999). From the Artificial to the Art: A Short Introduction to a Theory and Its Applications. *Leonardo, mit press*, 32(3), pp. 183-189.
- (2002). *Naturoids. On the nature of the Artificial*. Estados Unidos: World scientific.

Bioética, bioderecho y farmacología
se terminó de editar en julio de 2018.

La edición consta de un ejemplar.

Composición tipográfica:

Laura Biurcos Hernández

Diseño de portada:

Candelario Macedo Hernández