

Monografías de ACTA BIOETHICA
(ISSN 0717-5906) N° 2 - 2009

Monografías de ACTA BIOETHICA se publica en 2009 con un aporte adicional de CONICYT Chile, concedido por concurso del Fondo de Publicación de Revistas Científicas 2008.

ÉTICA Y FARMACIA. Una Perspectiva Latinoamericana
© CIEB
Primera edición, mayo de 2009

Registro de Propiedad Intelectual N° 180.357
ISBN: 978-956-19-0627-3

Diseño y diagramación: Fabiola Hurtado Céspedes

Ninguna parte de esta publicación, incluyendo el diseño de la cubierta, puede ser reproducida, almacenada o transmitida por medio alguno, ya sea eléctrico, químico, mecánico, óptico, de grabación o fotocopia, sin autorización previa el editor.

Monografías de ACTA BIOETHICA N° 2 - 2009

María Rita Garbi Novaes,
Fernando Lolas y Álvaro Quezada, editores

ÉTICA Y FARMACIA. Una Perspectiva Latinoamericana



Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética - Universidad de Chile
Programa de Bioética - OPS/OMS

Índice

Autores	15
Prefacio	
La dimensión ética de la farmacología y la farmacia	19
<i>Fernando Lolas Stepke</i>	
Presentación	23
<i>María Rita Carvalho Garbi Novaes</i>	
Ética, bioética, moral y ley: conceptos básicos	25
<i>Mario Sapag-Hagar</i>	
1. Introducción	25
2. Origen e historia de la bioética basada en el conocimiento biológico: la ciencia de la supervivencia	26
3. Precisando conceptos: moral, ética, deontología y bioética	28
4. El ejercicio profesional farmacéutico	29
5. Saber y hacer en el mundo del fármaco y del medicamento	31
6. Evolución de la profesión farmacéutica: conocimiento, verdad y eficacia	32
<i>Los principios del Código de Ética para Farmacéuticos (Vancouver 1997)</i>	32
7. Principales valores humanos relacionados con la farmacia y los medicamentos	33
8. El diálogo: instrumento clave de la bioética	33
9. Principios de un código de ética para farmacéuticos	34
10. Pluripotencialidad iluminadora e integradora de la bioética	34
11. Fármacos y medicamentos: agentes contradictorios de esperanza y temor	36

<i>Reacciones adversas y el riesgo de los fármacos</i>	35
<i>Fármaco virtual y “efecto placebo”</i>	35
<i>El efecto nocebo</i>	36
12. La investigación y el descubrimiento de nuevos fármacos: procedimientos éticos	36
13. Las falsificaciones y el uso indebido de medicamentos	37
14. Medicamentos esenciales, medicamentos huérfanos y patentes farmacéuticas	38
15. Biología molecular y genética: la biotecnología y los medicamentos del mañana	39
16. A modo de conclusión	42
Referencias	43

Historia de la farmacia y de la profesión farmacéutica desde la perspectiva del medicamento

Adriana Patricia Acuña Johnson

1. Introducción	45
2. Los orígenes de la farmacia	46
3. El mundo arcaico	47
3.1. <i>Mesopotamia</i>	47
3.2. <i>Egipto</i>	49
3.3. <i>Las civilizaciones orientales: China</i>	50
4. El mundo clásico	52
4.1. <i>Grecia</i>	52
4.2. <i>Roma</i>	53
5. La farmacia árabe	54
6. La Edad Media en Europa occidental	57
7. El Renacimiento	59
8. La farmacia del Nuevo Mundo	60
9. La farmacia en la Edad Moderna	61
10. La farmacia del siglo XIX	63
11. La industrialización del medicamento y la práctica de la farmacia	65
12. El desarrollo de la ciencia, la tecnología y la farmacia	67

13. Conclusiones y comentarios finales	71
Referencias	72

Ética en la farmacoterapia y corrientes de la medicina contemporánea 73

*María Rita Carvalho Garbi Novaes, Claudia M. Reyes Matheus,
Ana Victoria Delfino de Faria*

1. Conceptos generales y divisiones en las ciencias farmacéuticas y farmacológicas	73
2. Farmacoterapia de grupos especiales	74
3. Farmacoterapia en pacientes geriátricos	75
4. Farmacoterapia de pacientes pediátricos y neonatos	77
5. Farmacoterapia en el embarazo	78
6. Problemas relacionados con los medicamentos	80
7. Identificación sistemática de resultados clínicos negativo de la farmacoterapia	83
8. El acceso a los medicamentos y a la salud de los grupos sociales desfavorecidos	84
9. La farmacia como establecimiento de salud que fomenta las desigualdades sociales	86
10. Aspectos bioéticos de la decisión terapéutica	87
11. Medicina basada en la evidencia	88
12. Responsabilidad legal por error y mala praxis médica y farmacéutica	92
13. Efectos simbólicos de los medicamentos	93
<i>Empleo de nocebos y placebos en la terapéutica</i>	96
Referencias	100

Ética y calidad en la preparación de medicamentos 105

*María Rita Carvalho Garbi Novaes, Helena Márcia de Oliveira
Moraes Bernadino, Nadja Nara Rehem de Souza*

1. Introducción	105
2. Buenas prácticas en la preparación de los medicamentos alopáticos	106

2.1 <i>Terapia nutricional parenteral</i>	106
2.1.1. <i>Atribuciones y ética del farmacéutico en la preparación de nutrición parenteral</i>	107
2.1.1.1. <i>Adquisición de medicamentos, nutrientes y productos para la salud</i>	107
2.1.1.2. <i>Salud, higiene y vestuario de los funcionarios</i>	107
2.1.1.3. <i>Infraestructura</i>	108
2.1.1.4. <i>Manipulación de la NP</i>	108
2.1.1.5. <i>Control de calidad de la NP</i>	109
2.1.1.6. <i>Comunicación y seguimiento del paciente por el farmacéutico</i>	110
2.2. <i>Citostáticos</i>	111
2.2.1. <i>Atribuciones éticas del farmacéutico en la preparación de citostáticos</i>	112
2.2.2. <i>Organización del sector</i>	113
2.2.3. <i>Adquisición de medicamentos, productos farmacéuticos y productos para la salud</i>	114
2.2.4. <i>Salud, higiene y vestuario de los funcionarios</i>	114
2.2.5. <i>Infraestructura</i>	115
2.2.6. <i>Manipulación de citostáticos</i>	116
2.2.7. <i>Control de calidad en la preparación de citostáticos</i>	116
2.2.8. <i>Comunicación y seguimiento ético del paciente por el farmacéutico</i>	117
2.3. <i>Preparaciones no estériles</i>	117
<i>Preparación de fórmulas magistrales</i>	118
2.3.1. <i>Requisitos estructurales y físicos</i>	118
2.3.2. <i>Control de calidad</i>	119
2.3.3. <i>Recursos humanos y organización</i>	119
2.4. <i>Buenas prácticas para unitarizar dosis de medicamentos</i>	121
Referencias	122

Ética en la calidad de los medicamentos y su relación con parámetros de biodisponibilidad, seguridad y eficacia	127
<i>Sílvia Storpirtis</i>	
1. Introducción	127
2. El control de calidad de los productos farmacéuticos	128
3. Buenas prácticas en la fabricación, conservación y promoción de los medicamentos	129
4. Desarrollo y fabricación de medicamentos genéricos: aspectos biofarmacéuticos y su implicación en la intercambiabilidad	132
5. Equivalencia farmacéutica y terapéutica, biodisponibilidad y bioequivalencia de medicamentos	134
5.1 <i>Equivalencia farmacéutica</i>	135
5.2 <i>Biodisponibilidad</i>	136
5.3 <i>Biodisponibilidad absoluta y relativa: aplicación a medicamentos nuevos (innovadores), genéricos y similares</i>	137
5.4 <i>Bioequivalencia</i>	139
<i>Etapas clínicas</i>	139
<i>Etapas analíticas: validación de métodos bioanalíticos</i>	141
<i>Etapas estadísticas</i>	142
6. Casos en que no se requieren estudios de bioequivalencia	143
7. Casos en que estudios <i>in vitro</i> sustituyen estudios <i>in vivo</i> de bioequivalencia: bioexenciones y el sistema de clasificación biofarmacéutica	143
8. Medicamentos de referencia y el contexto de equivalencia terapéutica	145
9. Legislación y pruebas. La realidad latinoamericana	146
10. La necesidad de comercializar medicamentos genéricos de calidad y accesibles	149
11. Ahorros potenciales como resultado de sustituir medicamentos de marca (originales o innovadores) por genéricos	150
Bibliografía	151

Farmacovigilancia. Hacia la prevención del riesgo 155

Teresa Aljaro, Paola Fossa, María Elena Sepúlveda

1. Introducción 155
 2. Farmacovigilancia (FV) 155
 3. Reacciones y efectos adversos a los medicamentos 158
 4. Farmacovigilancia y principios de bioética 159
 5. Relación farmacéutico-paciente 162
 6. Calidad, uso seguro de los medicamentos y conciliación terapéutica 163
 7. Regulación de los medicamentos 167
- Bibliografía 170
- Instituciones reguladoras de los países latinoamericanos, con su página Web. 172

Ética e investigación en seres humanos 173

Dirce Guilhem, María Rita Carvalho Garbi Novaes

1. Introducción 173
 2. Ensayos clínicos: pautas y guías internacionales 175
 3. Ensayos clínicos: marco regulatorio en algunos países 178
 4. Comités de ética en investigación: estructura, función y aplicabilidad 183
 5. La responsabilidad moral de los investigadores y de los integrantes del comité de ética en investigación 187
 6. Vínculos sociales e investigación en salud: compartiendo responsabilidades 190
- Referencias 193

Ética y ensayos clínicos: preguntas y dilemas 199

Fernando Lolas Stepke

1. Justificación y finalidades del control ético de la investigación 199
2. El ensayo clínico aleatorizado 201
3. Las fases de la investigación clínica farmacológica 203

4. Malentendido terapéutico	204
5. Estudios multicéntricos	204
6. Efectos secundarios y protección de los participantes	205
7. Beneficios para la comunidad	205
8. Conflictos de interés	206
9. Principios y virtudes: resolución versus prevención de conflictos y dilemas	207
Referencias	208
 Ética en la investigación de nuevos fármacos	 211
<i>Alberto Herreros de Tejada López Coterilla</i>	
Referencias	217
 Ética e industria farmacéutica: patentes, publicidad y salud	 219
<i>José Ferreira Marcos, Marcelo Polacow Bisson</i>	
Referencias	241
 Aspectos éticos y legales del desarrollo de productos farmacéuticos y contaminación del medio ambiente	 245
<i>Aldo Álvarez Risco</i>	
1. Ética y medio ambiente	245
2. Riesgos asociados a los residuos químico-farmacéuticos	247
<i>Biomarcadores</i>	247
<i>Prevención del riesgo y protección de la salud</i>	248
<i>Los principios activos como agentes químicos</i>	249
<i>La producción de fármacos y su entorno</i>	249
<i>Otros aspectos</i>	250
<i>Medidas preventivas</i>	250
<i>Exposición</i>	251
<i>Exposición crónica</i>	253
<i>Peligrosidad de los fármacos y riesgos para la salud</i>	254
3. Manejo de los residuos por la industria farmacéutica	255

<i>Disposición de medicamentos caducos</i>	255
Referencias	259
Ética en innovación tecnológica y farmacogenómica	265
<i>Eduardo Rodríguez Yunta</i>	
1. Introducción	265
2. Avances e iniciativas en investigación farmacogenómica	267
3. Principios y reglas éticas aplicables a la investigación farmacológica y genética	269
<i>Principio de respeto a la autonomía</i>	269
<i>Principios de beneficencia y no maleficencia</i>	274
<i>Principio de justicia</i>	275
4. Implicaciones éticas, legales y sociales	275
5. Ética y patentes de genes	278
Referencias	280
Ética y reposición hormonal: cuestiones para el debate	283
<i>Margo Gomes de Oliveira Karnikowski, Soraya Fleischer</i>	
1. La “menopausia” como una construcción sociocultural	283
2. La menopausia y su asociación con el envejecimiento y la medicalización	286
3. Síntomas y enfermedades en la menopausia	290
4. Terapia Hormonal de la Menopausia	292
5. Algunas observaciones bioéticas sobre la terapia de reposición hormonal y la calidad de vida en las mujeres	295
Referencias	297
Perspectivas éticas de la publicación biomédica	301
<i>Álvaro Quezada Sepúlveda</i>	
1. Ética en la investigación científica	301
2. Investigación y publicación	302
3. Ética de la publicación científica	303

4. Fraudes más frecuentes	305
5. Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas	305
Referencias	310

La comunicación y el diálogo: una tarea urgente de los farmacéuticos para fomentar la salud 313

Edita Fernández Manzano, María Rita Carvalho Garbi Novaes

1. Introducción	313
2. Ética y diálogo en salud colectiva	314
3. Vínculo con el paciente, la relación clínica y confidencialidad de las informaciones	316
4. Atención farmacéutica: práctica para favorecer las necesidades farmacoterapéuticas de los pacientes	321
5. Intervenciones para mejorar la adherencia de los pacientes a los tratamientos y disminuir la práctica de la automedicación	323
6. Consideraciones finales	328
Referencias	329

Formación ética del farmacéutico 333

Adriana Patricia Acuña Johnson, María Rita Carvalho Garbi Novaes

1. Introducción	333
2. Las universidades y la formación de profesionales	334
3. La formación del farmacéutico	335
3.1. Metodologías tradicionales e innovadoras de enseñanza-aprendizaje	338
3.2. Enseñanza de la bioética en Farmacia: importancia y antecedentes históricos	340
Códigos de ética de los farmacéuticos	342
3.3. Algunas experiencias y modelos interdisciplinarios y transdisciplinarios para la inserción de la ética y la bioética en un plan curricular de carreras de la salud	346

<i>3.4 El caso de un curso de Medicina brasileño con metodologías activas de enseñanza y aprendizaje</i>	348
4. La investigación en Farmacia	352
5. Propuesta para integrar la ética y la bioética en forma interdisciplinaria al currículo de Farmacia	352
6. Conclusión	355
Referencias	355

Autores

Adriana Patricia Acuña Johnson: Químico-Farmacéutico. Miembro de Número de la Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile, Profesora Titular de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso, Chile.

Teresa Aljaro: Farmacéutica Hospitalaria. Jefa del Servicio de Farmacia. Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile.

Aldo Álvarez Risco: Farmacéutico. Coordinador de la Red Sudamericana de Atención Farmacéutica, Lima, Perú.

Helena Márcia de Oliveira Moraes Bernadino: Farmacéutica. Especialista en Salud Colectiva. Farmacéutica del Hospital Governador Israel Pinheiro do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais, Brasil.

Marcelo Polacow Bisson: Farmacéutico, Especialista en Farmacia Hospitalaria, Maestro y Doctor en Farmacología, Facultad de Medicina de ABC-Santo André, São Paulo, Brasil; Facultades Oswaldo Cruz, São Paulo, Brasil.

Nadja Nara Rehem de Souza: Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Farmacéutica de Coordenação de Assistência a Saúde do Servidor Público da Bahia (Planserv) da Secretaria de Administração, Brasil.

Ana Victoria Delfino de Faría: Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria y Comunitaria. Jefe de Servicio de Farmacia, Hospital Central Dr. Miguel Pérez Carreño (IVSS), Caracas, Venezuela.

Edita Fernández Manzano: Farmacéutica. Profesora de Servicios Farmacéuticos, Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana. Miembro de Comité de Ética de Investigación Hospitalario, La Habana, Cuba.

Soraya Fleischer: Antropóloga. Profesora Adjunta de la Faculdade de Ceilândia y del Departamento de Antropología de la Universidad de Brasília, Brasil.

Paola Fossa: Farmacéutica Hospitalaria. Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile.

Dirce Guilhem: Enfermera. Coordinadora del Foro Latinoamericano de Comités de Ética en Investigación en Salud (Flaceis). Profesora en la Universidad de Brasília, Brasil.

Alberto Herreros de Tejada López Coterilla: Farmacéutico. Director del Servicio de Farmacia, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España.

Margo Gomes de Oliveira Karnikowski: Farmacéutica. Profesora Adjunta de la Faculdade de Ceilândia en la Universidad de Brasília, Brasil.

Fernando Lolas Stepke: Médico, Psiquiatra. Miembro de Número de la Academia Chilena de la Lengua y Correspondiente de la Real Academia Española. Profesor Titular de las facultades de Medicina y de Ciencias Sociales de la Universidad de Chile. Director del Programa de Bioética de la Organización Panamericana de la Salud OPS/OMS, Chile.

José Ferreira Marcos: Farmacéutico, Especialista en Farmacia Hospitalaria. Director Tesorero de la Sociedad Brasileña de Farmacia Hospitalaria, Hospital de la Policía Militar del Estado de São Paulo, Brasil.

María Rita Carvalho Garbi Novaes: Farmacéutica. Becaria del Programa de Ética de la Investigación Biomédica y Psicosocial en la Universidad de Chile. Profesor de Farmacología y Bioética, Facultad de Medicina, Escola

Superior em Ciências da Saúde. Coordinadora del Comité de Ética en Investigación – SES/DF, Gobierno de Distrito Federal, Brasil.

Álvaro Quezada Sepúlveda: Magíster en Filosofía. Editor Revista Acta Bioethica, Programa de Bioética OPS/OMS. Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética, Universidad de Chile, Chile.

Claudia M. Reyes Matheus: Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Diplomada en Atención Farmacéutica. Profesora de la Cátedra de Práctica Profesional Atención Farmacéutica III, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas.

Eduardo Rodríguez Yunta: Doctor en Genética. Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética, Universidad de Chile, Chile.

Mario Sapag Hagar: Farmacéutico y Bioquímico. Director del Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética (Centro Colaborador en Bioética de la Organización Mundial de la Salud) de la Universidad de Chile, Chile.

María Elena Sepúlveda: Farmacéutica Hospitalaria. Jefa del Servicio de Farmacia, Hospital El Salvador, Santiago, Chile.

Sílvia Storpirtis: Farmacéutica. Profesora Asociada del Departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de São Paulo (USP) y Directora Técnica de la División de Farmacia y Laboratorio Clínico del Hospital Universitario de la USP, São Paulo, Brasil.

Prefacio

La dimensión ética de la farmacología y la farmacia

Fernando Lolas Stepke

Tecnología y salud

La recuperación de la salud descansa sobre tres herramientas terapéuticas: la palabra, el fármaco y el bisturí. Estos tres elementos suelen usarse en forma conjunta. Entre la aparente reversibilidad de la palabra y la total irreversibilidad del bisturí, el fármaco ocupa un lugar intermedio. Se desea que sus efectos sean tan específicos que solamente ataquen lo que debe ser destruido (germen, célula tumoral, toxina), tan evanescentes que una vez logrado el fin desaparezcan, pero tan duraderos que la curación obtenida se mantenga. Las balas mágicas (*magic bullets*) desgraciadamente son escasas y aun el más perfecto preparado no siempre cumple con todos los requisitos ideales de eficacia. Aparte de su preparación, distribución y apropiada indicación, hay factores individuales y contextuales que pueden afectar su uso.

La palabra no es un factor terapéutico enteramente reversible. Aunque sus efectos sobre la salud fueron siempre reconocidos, recibieron validez científica con las psicoterapias en el siglo XX. Su poder curativo fue una aportación sustantiva del psicoanálisis y otras terapias verbales, reconociéndose asimismo su potencial deletéreo, que exige dominio de su técnica.

Tampoco lo que corta el bisturí queda cortado para siempre. La cirugía ha encontrado técnicas reconstructivas sorprendentes y los “bisturíes” de

hoy no son ya cuchillos que cortan y desgarran, sino finos haces de rayos láser.

Estas observaciones destacan el papel central del fármaco o la sustancia química como factor terapéutico. Freud auguraba un futuro en que no sería necesario intervenir sobre el cerebro *indirectamente* mediante la palabra sino *directamente* mediante sustancias curativas. Los herbolarios europeos medievales muestran indicaciones y prescripciones para el uso de plantas y Paracelso consolidó la tradición iatroquímica al agregar los metales a la farmacopea. La tradición muestra que casi cualquiera sustancia de origen animal, vegetal o mineral puede ser fármaco si las motivaciones para su empleo son la protección o la recuperación de la salud. Muchas sustancias consideradas drogas nocivas o venenos encuentran empleo terapéutico en ciertos contextos. La oportunidad, la intención, la posología y el contexto determinan si se obtienen efectos beneficiosos y se evitan los laterales o indeseados. Rotular una sustancia de droga, medicamento, suplemento nutricional, aditivo o excipiente tiene consecuencias legales, morales y estéticas.

Interfaces relevantes entre lo técnico, lo ético y lo social

Hay muchos temas en la interfaz entre la práctica de la farmacia, la farmacología básica y clínica, la terapéutica, el derecho y la ética. Al abordar algunos, este libro espera lectores críticos que aprecien su relevancia en el contexto de nuestra región geográfica (Latinoamérica y el Caribe). La ética profesional en la farmacia tiene igual importancia que en otras profesiones que tratan con personas (por eso se llaman “profesiones éticas”). El conflicto entre profesiones, especialmente aquellas que comparten una base científica común, exige un cuidadoso análisis ético. En cualquier ámbito, la ética, la moral y el poder deben ser examinados en conjunto, y el poder profesional, derivado del poder de la ciencia, es uno importante en esta era de “expertocracias”. La agenda para un análisis ético de la relación entre profesiones que incluya la farmacia y los farmacéuticos en el contexto de la investigación y la asistencia sanitarias está aún abierta. Hay cambios en el

perfil de las profesiones, en su poder relativo y en su base cognoscitiva que obligan a una permanente revisión de sus competencias y límites.

Otro tema permanente son los conflictos de interés que surgen del choque entre la racionalidad pecuniaria –propia de las empresas productivas– y otras racionalidades, como la magisterial, la profesional y la asistencial. Sin duda, prácticas empresariales aceptadas en muchas esferas adquieren particularidades en el terreno sanitario.

Hacia una ética dialógica

En el trabajo del Programa de Bioética OPS/OMS y sus Centros Colaboradores (Toronto, Santiago, Miami) se reconoce la importancia del diálogo como fundante del comportamiento moral. No porque dialogando se permita todo sino porque el diálogo permite formular, fundamentar, justificar y aplicar principios que propicien la convivencia, mejoren la vida y abran futuro. No todo lo dialógico, bien vale repetirlo, es siempre racional o razonable. Hay diálogos motivados únicamente por intereses o sentimientos que no pueden expresarse de modo armónico y quedan relegados a lo implícito. La tarea del diálogo propiciado por la bioética, en el sentido en que nosotros empleamos esta palabra, es hacer que se confronten argumentos razonados y razonables. No basta con vocear consignas ni imponer puntos de vista, que es lo usual en las mentalidades autoritarias y totalitarias. Por más que se sientan buenos los propios planteamientos, es el procedimiento lo que importa para su legitimidad.

Nada tiene que ver esto con aceptar erróneamente que “todo vale”; tampoco con relativismos en materia moral. Solamente con la necesaria tolerancia de intención y de hecho para constituir comunidades en que impere la comunicación, en el sentido de Habermas cuando habla de una “praxis comunicativa”. El diálogo se hace entonces sustancia de la convivencia y los interlocutores se reconocen como tales en propiedad.

Este volumen aborda diversas cuestiones que interesarán no solamente a los profesionales de la farmacia, los investigadores y los especialistas en te-

rapéutica. También inspirará a personas que deseen desarrollar temas que recién ahora aparecen en la conciencia pública. La conducción de los ensayos clínicos, las buenas prácticas en la investigación, la ética del mercadeo, la equidad en la distribución de los beneficios, el balance apropiado entre lucro y servicio, por no hablar del importante aspecto de la educación profesional, cada día más exigente. No solamente porque en lo técnico hay más materias que controlar; también porque las economías modernas y la vida en sociedad requieren cada vez más de una “ilustración tecnológica” que solamente la reflexión y el diálogo pueden desarrollar.

El aforismo del médico español Letamendi: “Quien sólo medicina sabe, ni medicina sabe” puede aplicarse también a la farmacia. No basta el conocimiento técnico si no está inspirado y renovado por una conciencia de su valor social. Ciencia sin conciencia no es bien sino mal. Las profesiones, como respuestas institucionalizadas a demandas sociales, no cumplen simplemente el papel de brindar servicios o resolver necesidades. Deben contribuir a la convivencia y a la mejora de la calidad de la vida. Pues finalmente el conocimiento especializado –independientemente de su origen– cuando se aplica es ya un bien público, en cuya custodia y empleo los profesionales deben consultar con otros miembros de la sociedad y, con tolerancia, aceptar que hay muchos tipos de intereses. Y el diálogo ético se ha consolidado como la forma de expresarlos, armonizarlos y perfeccionarlos.

Presentación

María Rita Carvalho Garbi Novaes

La farmacoterapia de los enfermos debe considerar las características individuales y específicas de cada población, aspectos que afectan la farmacocinética y la farmacodinámica del medicamento. Hay enfermos más susceptibles de ser afectados por estos factores. Entre ellos cabe destacar a los enfermos geriátricos, pediátricos, recién nacidos y embarazadas, quienes, en comparación con un adulto normal, presentan variaciones importantes relacionadas con el volumen corporal, distribución de grasa, proteínas, alteración de las enzimas hepáticas y de función renal. Por esta razón merecen una acuciosa investigación antes de la decisión terapéutica y un seguimiento clínico continuo en el uso de medicamentos.

Los Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) pueden ocurrir en relación con la **indicación**, debido al uso de medicamentos que el enfermo no necesita o por los cuales todavía no ha sido tratado, o que pueden requerir tratamiento farmacológico nuevo; con la **efectividad**, cuando el tratamiento no alcanza los objetivos “terapéuticos” para los cuales fue prescrito, cuando el medicamento no posee calidad, es deficiente o la dosis fue insuficiente; con la **seguridad**, cuando el enfermo presenta problemas de salud debido a una reacción adversa o a toxicidad; con el **cumplimiento de la farmacoterapia o adherencia**, cuya solución para el problema de salud es cumplir el tratamiento como fue prescrito, en función de la actitud del enfermo frente a los medicamentos.

En la discusión sobre los principales aspectos éticos relacionados con el medicamento, este libro aborda diversas cuestiones que interesarán no sólo a los profesionales farmacéuticos, sino también a médicos, far-

macólogos, enfermeros, investigadores y especialistas en “terapéutica” y bioética.

Participan en este volumen diecinueve profesionales, de seis nacionalidades, y su edición y publicación ha contado con el apoyo del Programa de Bioética de la Organización Panamericana de Salud, OPS/OMS y del Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética de la Universidad de Chile, Centro Colaborador en Bioética de la Organización Mundial de la Salud.

El tema propuesto tiene como fin abordar aspectos éticos en distintas situaciones relacionadas con medicamentos, entre ellos, la investigación científica con nuevos fármacos, la conducción de los ensayos clínicos, buenas prácticas en la investigación, genómica, ética en la logística farmacéutica, manipulación de medicamentos estériles y no estériles, terapia de reposición hormonal, relación del consumidor con la industria farmacéutica, ética del mercado, acceso a los medicamentos en países en desarrollo, equidad en la distribución de los beneficios, equilibrio apropiado entre lucro y servicio, garantía en la obtención de los medicamentos y la Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos, aspectos éticos en la comunicación científica, además de discutir importantes aspectos de la educación profesional, cada día más exigente, y los conflictos bioéticos en un mundo globalizado. Esta obra, de gran relevancia para la actuación profesional, se publica al mismo tiempo en portugués y español, posibilitando su amplia divulgación en los países latinoamericanos.

Esperamos que este libro pueda provocar reflexiones para colaborar con la construcción de una sociedad más crítica, ética y humanizada.

Ética, bioética, moral y ley: conceptos básicos

Mario Sapag-Hagar

1. Introducción

Las ciencias biológicas y médicas, es decir, las que tienen que ver con los seres vivos y entre las cuales se incluyen las ciencias farmacéuticas y bioquímicas, generan fácilmente, por sus efectos directos sobre los seres humanos y otras especies vivientes, problemas éticos y de valor, al igual que otros de índole científica. La incertidumbre y el relativismo que han caracterizado a nuestra época han terminado por minar su imagen de activa responsabilidad, la cual es rescatada por la reflexión filosófico-moral propia de la ética. Por ello, las ciencias farmacéuticas y bioquímicas requieren, al igual que la medicina, reflexiones disciplinadas y sistemáticas sobre estos problemas que, en las últimas décadas, se han multiplicado de forma paralela a los cambios experimentados por la naturaleza del ejercicio profesional y por la educación e investigación en estas disciplinas.

Los antecedentes de la farmacia se remontan a la Grecia clásica, desde el período homérico hasta la medicina hipocrática, en que el medicamento recibía ya, técnicamente, el nombre de “fármaco”, del cual surgiría con el tiempo el de “farmacia”. En cuanto al origen inmediato de la palabra “fármaco”, éste se halla en el sustantivo “*farmakós*”, que en la Grecia arcaica servía para designar al chivo expiatorio, al pecador de la ciudad, con cuya expulsión ésta se purificaba. Al llegar las fiestas targuelias, un pecador público o un hombre considerado como tal era expulsado violentamente de la ciudad en que residía para purificarla. *Farmakós*, el chivo expiatorio, el agente purificador de una ciudad, el hombre que deparaba a la ciudad su limpieza moral, por tanto su *kátharsis* o catarsis(1).

En un par de siglos, el *farmakós*, entendido en el sentido mítico-mágico de los ritos catárticos, se convierte en el *fármakon* o fármaco del que hablan los griegos cultos y los médicos del siglo V antes de Cristo, y también los que vendrían a continuación, en el período hipocrático o técnico de la medicina griega.

Desarrollarse en una sociedad particular refleja el grado en que esa sociedad ha sido capaz de adaptarse a su entorno y a la superación de las enfermedades, a través de la puesta en práctica de saberes y técnicas, ciencia, tecnología y organización social, actividades todas que reclaman un acendrado espíritu ético(2).

2. Origen e historia de la bioética basada en el conocimiento biológico: la ciencia de la supervivencia

Desde el punto de vista histórico, se suele afirmar que el término “bioética” fue utilizado por primera vez por el oncólogo y profesor de la Universidad de Wisconsin, Van Rensselaer Potter, en un artículo de la revista *Perspectives in Biology and Medicine*, en 1970(3), y en otras publicaciones que le siguieron, alcanzando su mayor expresión y desarrollo en su libro “*Bioethics: Bridge to the Future*” (1971), el cual se ha constituido desde entonces en referencia obligada, especialmente en el campo de las ciencias de la salud, ello a pesar de que Potter apelaba más bien a una ética global que acogiera todas las preocupaciones o inquietudes de los seres humanos en sus relaciones con sus semejantes y con la biosfera.

Sin embargo, la verdad es que ya en 1927 el término “bioética” fue utilizado por el pastor protestante Fritz Jahr para referirse a una ética que abarcara a todos los seres vivos. Y lo hizo en una revista de nombre humboldtiano: “*Kosmos*”. Jahr quería sugerir que los animales y las plantas merecen nuestro respeto tanto como los hombres y las mujeres. Que así como los seres humanos deben considerarse fines y no medios, de igual modo la vaca, el perro y el cilantro han de ser tenidos por tales.

Se ha definido la ética como “la reflexión crítica respecto de los valores y principios que guían nuestras decisiones y comportamientos”. También como “el conocimiento organizado de la moral”, puesto que la moral hace referencia a los hechos, mientras que la ética se refiere a la reflexión. Cada vez que tomamos una decisión, tratamos de hacerlo de manera ética, de modo que nuestros actos sean morales.

La ética se habría iniciado sobre la base de la relación entre individuos para luego ampliarse a una relación entre éstos y la sociedad, lo que desembocó en una relación del hombre con su entorno. Así se constituyó, por ejemplo, la ética ecológica, de carácter interdisciplinario, que incluye tanto las ciencias biológicas como las humanidades.

Esta relación ciencia-humanidades se originó, probablemente, después del holocausto de Hiroshima y Nagasaki, puesto que hasta ese momento la ciencia era considerada éticamente neutra. El citado holocausto demostró que los avances científicos podrían derivar en resultados funestos para la humanidad, directamente o por causar daño al entorno. Surgió así la bioética, basada en el conocimiento biológico. Esta bioética se denominó “ciencia de la supervivencia”.

La bioética reclama que aprendamos a deliberar, es decir, a respetar al otro no porque piense como nosotros sino porque es otro como nosotros. No en vano la deliberación es el gran método de la ética, como ya lo hiciera notar Aristóteles, e incompatible con el dogmatismo. Según Sócrates “saber que no se sabe es ya algo positivo” y en ello está el principio de la sabiduría que, por definición, es siempre imperfecta. Él nunca se consideró sabio sino sólo “amigo de la sabiduría”, condición no exenta de riesgos, puesto que poner en duda ideas recibidas o someter a examen conceptos considerados intocables es, a menudo, temerario. Como bien expresara Diego Gracia, “a Sócrates, de hecho, le costó la vida” (4).

3. Precisando conceptos: moral, ética, deontología y bioética

a) Moral, del latín *moralis* (medida de la virtud), trata de las acciones humanas en cuanto a su bondad o malicia, al fuero interno o conciencia, al modo de proceder. Por eso la virtud de los hombres no se llama “ética” sino “moralidad”.

b) La ética, el *ethos* griego, rige la conducta humana de acuerdo con las costumbres; trata de las obligaciones del hombre con las leyes que lo rigen, el modo de actuar admitido por la sociedad a la que pertenece, inclinándose más hacia la teoría que a la conciencia. Debe situarse precisamente en el centro de reflexión personal, sin vincularse de forma irreversible a otros ámbitos que no sean los del pensamiento y la meditación. Por ser racional, la ética puede iluminar los otros dominios sobre los que se sitúa, estableciendo un equilibrio entre derechos y responsabilidades, requiriendo que todas las personas sean conscientes de la unidad intrínseca de la humanidad, tanto en el espacio como en el tiempo.

c) La deontología, del griego *deontos* (deber), trata de los deberes morales que regulan la actuación profesional y, por tanto, sólo la propia conciencia es su juez. Las normas deontológicas no son deberes jurídicos, no existen, como en el caso de las establecidas por el Estado, para garantizar un ordenamiento social, obligaciones exigibles coactivamente. La deontología farmacéutica es, pues, el conjunto de normas que regulan la actuación profesional de la clase farmacéutica.

Con el tiempo, estos tres vocablos tuvieron una acepción común, sinónima: la actuación en busca del bien de conciencia. Todos ellos se basan en que el hombre es constitutivamente moral porque su aceptación en la sociedad pluralista de hoy es constitutivamente libre y está forzado a formar su propia vida: sólo en un marco de libertad puede plantearse el ineludible sentido moral de la vida. La moral traspasa continuamente el orden jurídico, el cual siempre representa una opción moral ante un problema humano concreto. Evidentemente, una profesión convencida de la importancia de un comportamiento ético en su actuación diaria debería asegurar y no

sólo solicitar que la deontología farmacéutica entrara a formar parte de los planes de estudio(5).

d) La bioética es la ética aplicada específicamente al campo de las ciencias médicas y biológicas. Representa el estudio sistemático de la conducta humana en este ámbito y en la atención de salud a la luz de valores y principios morales. Abarca la ética médica y farmacéutica así como los problemas de todas las profesiones de la salud, incluyendo las investigaciones biomédicas y del comportamiento, las cuestiones médico-sociales (derecho a la salud, asignación de recursos, por ejemplo) y los problemas relacionados con la vida de animales y plantas.

El carácter dialógico del procedimiento y la naturaleza integradora e interdisciplinaria de los contenidos evitan que la bioética sea una mera aplicación normativa de principios o reglas y de un conjunto de advertencias o prohibiciones sobre cómo comportarse.

La reflexión ética proporciona un marco filosófico y moral para resolver, de manera justa y respetando las distintas creencias planteadas por el ejercicio profesional, el acelerado desarrollo científico-tecnológico y las exigencias educacionales del mundo de hoy.

La evolución y universalidad bioquímico-molecular ha favorecido disponer de una “sociología molecular” (bioquímica de sistemas), con el consiguiente desarrollo de una concepción molecular y cultural del hombre, contribuyendo a un abordaje y comprensión molecular de las circunstancias bioquímicas humanas, su evolución, medio ambiente y enfermedades como factor selectivo en la evolución biológico-cultural(6,7).

4. El ejercicio profesional farmacéutico(8)

Este ejercicio se desenvuelve actualmente con ciertos rasgos de crisis de identidad, originados en el manejo comercial de los medicamentos –actores fundamentales en el control de las enfermedades y conservación de la salud de la población–, especialmente en Latinoamérica. Esta crisis de

satisfacción con el ejercicio profesional en el sector privado no es reciente y alcanza a un número significativo de jóvenes farmacéuticos de la industria y la oficina de farmacia, entre otros, inquietud que les viene a la mente como aquel epitafio que asalta a los descontentos: “el que soy mira con tristeza al que podría haber sido”. ¿Hemos antepuesto nuestro propio interés al de la comunidad que juramos, en solemne ceremonia de titulación, servir con generosa prioridad posponiendo los beneficios económicos propios? ¿Hemos velado por impartir valores morales y deontológicos a los jóvenes estudiantes y profesionales que nos fueron encomendados? ¿Es nuestro desempeño farmacéutico una contribución farmacoterapéutica científica y humanamente proyectada y actualizada?

Lo que se entrega en una farmacia no es un producto corriente, no es un bien homologable a los bienes externos comunes adquiribles en un centro comercial(9). El medicamento lleva en sí un valor agregado: el del saber profesional, el del consejo ético, científico y generoso. Por no ser cosa sino proceso, la salud no puede ser ofrecida como comodidad comprable, vendible o hipotecable: es calidad de vida. La oficina de farmacia no es una tienda cualquiera: su profesionalidad no se encierra en un círculo de tres o cuatro metros de radio pretendiendo que su centro sea la caja registradora (E. Sellés).

Desde una perspectiva de modernidad y ciencia, la enfermedad, blanco al que apuntan los medicamentos, es un proceso biológico de adaptación, como respuesta a reacciones o estímulos, físicos, químicos o biológicos, que dejan de ser normales al exceder en calidad o en cantidad la capacidad de adaptación del organismo. La participación de factores culturales, éticos, filosóficos, religiosos, educativos, medioambientales, genéticos, sociales, económicos, entre otros, pone de manifiesto la relación entre civilización y enfermedad, así como la complejidad en que le corresponde al farmacéutico desarrollar sus funciones en pro de la salud de la población.

En este escenario y en razón de él, se fue posicionando en nuestra vida la trascendencia del medicamento –y del farmacéutico en la investigación, preparación y suministro de los fármacos–, con el fin de eliminar o prevenir el dolor, el sufrimiento, el menoscabo de nuestra salud, buscando la

recuperación de la capacidad física y mental, potenciando nuestras posibilidades naturales y el disfrute de la vida.

Paralelamente, el desarrollo de nuevos fármacos plantea numerosas exigencias en eficacia y seguridad para vencer a las enfermedades que aún no tienen tratamiento o éste resulta poco satisfactorio, como lo demuestra el hecho que de 10.000 sustancias prometedoras sólo una pasa a la etapa de desarrollo, y de éstas sólo una de cada cuatro logra llegar al mercado en el que, además, suele esperarlo un ambiente muy competitivo.

Los medicamentos –como estructuras moleculares derivadas del quehacer científico y tecnológico de farmacéuticos, químicos, bioquímicos, médicos, farmacólogos– suscitan en el ser humano, cuando son eficaces y seguros, sentimientos de confianza (en que el medicamento prescrito producirá el esperado alivio o curación de la enfermedad), de esperanza (expectativa de aparición o creación de nuevos, mejores y más eficaces medicamentos, incluso para enfermedades hasta entonces sin tratamiento posible) y también de caridad (amor o disposición habitual y firme de hacer el bien). Neruda representó en su “Oda a la Farmacia” la esperanza cierta en el medicamento al que describió como “Iglesia de los desesperados con un pequeño dios en cada píldora”(10).

Desde los comienzos de la reflexión moral se ha admitido que la primera exigencia ética a quienes ejercen un oficio o profesión la constituye la excelencia técnica e innovación tecnológica(11), obligación virtuosa, característica de aquellos que pertenecen a una determinada comunidad moral. A partir de Hipócrates se ha aceptado como guía la máxima de que no se es un profesional “bueno” como ser humano o persona si antes no se es un “buen” profesional.

5. Saber y hacer en el mundo del fármaco y del medicamento

Las profesiones no se definen únicamente por un saber o conocimiento formal, ni tampoco sólo por un hacer o práctica eficaz, sino que se articulan en una proporción razonable de saber y hacer(1).

Fernando Lolas(11), nos recuerda el acertado pensamiento de Norbert Wiener cuando destaca los riesgos del vuelco demiúrgico de la técnica moderna, cada vez más inhumana a fuerza de ser, los seres humanos, promotores de su infinita perfección, paradoja que encontramos en sistemas de todo tipo, desde aquellos orientados a la exploración del espacio hasta los que se concentran en descifrar los secretos del genoma. A su vez, esto nos mueve a recordar que “así como la verdad puede ser el valor supremo en la investigación fundamental, la eficacia es lo más importante de las tecnologías(12,13). El conocimiento –que es información organizada– tiene así una función social ajustada a metas e intereses, y puede ser valorado en la medida en que se cumpla a cabalidad”.

6. Evolución de la profesión farmacéutica: conocimiento, verdad y eficacia

La profesión farmacéutica ha pasado en los últimos 50 años por numerosas etapas, desde una que orientaba la venta al detalle con un código de conducta que no favorecía el contacto con los pacientes, hasta otra que exigía asumir responsabilidad por los resultados de la terapia farmacológica. De igual modo, la investigación realizada por los farmacéuticos se ha desplazado desde una ciencia preponderantemente descriptiva a otra con base analítica, en línea con los datos científicos básicos e iniciando en los últimos decenios una vigorosa participación en la farmacoterapia génica y en la utilización de animales transgénicos de experimentación.

Los principios del Código de Ética para Farmacéuticos (Vancouver 1997)

Hoy en día los dos grandes temas éticos de las profesiones son: (a) mejorar la calidad de los que acceden al ejercicio profesional para garantizar al más competente en el mejor lugar y (b) velar por la buena práctica profesional, a través del establecimiento de normas que estimulen el trabajo bien hecho y sancionen los descuidos e irregularidades, contribuyendo significativamente en el último siglo al estudio y tratamiento de las enfermedades. Las

ciencias farmacéuticas generan con relativa frecuencia algunos problemas éticos, tanto de origen farmacológico como comercial, sobre los cuales cabe reflexionar toda vez que la circunstancia lo requiera y se disponga de un conocimiento suficiente de las actividades que se desea normar.

7. Principales valores humanos relacionados con la farmacia y los medicamentos

- a) La verdad, como guía de la bondad y eficacia del medicamento.
- b) El valor de la vida, que debe primar sobre cualquier intención de menoscabarla o suprimirla (aborto, suicidio, eutanasia).
- c) La responsabilidad del investigador y del profesional farmacéutico, que constituye un principio ético irrenunciable en la experimentación y el uso de los medicamentos.
- d) La solidaridad, que debe manifestarse en la voluntad de poner el medicamento al servicio de todos los hombres, incluyendo los denominados “fármacos huérfanos”, es decir, aquellos que se necesitan especialmente para tratar enfermedades del Tercer Mundo y que las empresas farmacéuticas no desarrollan por no ser rentables, dado el escaso poder adquisitivo de esos países.
- e) La libertad del paciente, el único llamado a decidir si usa o no el medicamento prescrito y dónde lo adquiere.

8. El diálogo: instrumento clave de la bioética

El principal instrumento del que se vale la bioética es el diálogo, el cual promueve la realización de una esencial e ideal comunidad de comunicación. En este carácter de procedimiento y método, puede definirse la bioética como “el empleo del diálogo para articular y en lo posible resolver los dilemas causados por las ciencias y tecnologías en el ámbito de la Medicina, de la Biología y de las relaciones del hombre con los demás seres vivos”. En el fondo, en una disciplina dialógica, secular y de procedimiento no hay problemas propiamente tales, sino más bien dilemas, lo que significa que no existe una solución única, por lo cual cualquiera solución

puede implicar una nueva dificultad, situación que demanda respetar la diferencia de opiniones fundamentadas. Debido a esto, no se pueden dar siempre respuestas categóricas, debiendo contentarnos con la elucidación del conflicto. Esto explica, por otra parte, que no puedan existir expertos o profesionales de la bioética.

9. Principios de un código de ética para farmacéuticos¹

El farmacéutico:

- Tiene como principal responsabilidad el bien de la persona por sobre su propio interés.
- Muestra igual dedicación con todos, sin discriminación, con respeto por la vida y la dignidad humana.
- Respeto el derecho del paciente a elegir el tratamiento.
- Respeto y salvaguarda el derecho de las personas a la confidencialidad.
- Coopero con sus colegas y otros profesionales respetando sus valores y capacidades.
- Actúa en conciencia, con honestidad e integridad en sus relaciones profesionales.
- Reconoce su responsabilidad atendiendo a las necesidades del individuo, la comunidad y la sociedad.
- Mantiene y desarrolla sus capacidades profesionales con una continua puesta al día de sus conocimientos.
- Garantiza la continuidad de la asistencia si surgen conflictos laborales, si se clausura su establecimiento o si existen controversias respecto a creencias morales de carácter personal.

10. Pluripotencialidad iluminadora e integradora de la bioética

a) Bioética e interacción de los fármacos: evolución molecular, un camino para comprender lo biológico y lo humano en el hombre.

¹ Código propuesto en el Congreso de la Federación Internacional Farmacéutica, Vancouver, 1997.

La bioética ha penetrado prácticamente en todos los campos del saber, particularmente en los relacionados con los fármacos, en aspectos biomédicos especializados de integración con las humanidades y las ciencias psicológicas y sociales, y en la unidad de casi todas las ramas del conocimiento, lo que ha recibido recientemente la denominación de “consiliencia”(14).

Algunos ejemplos de la rama de la historia que utiliza el bioanálisis son los siguientes: investigación de la conducta, enfermedad, causa de muerte y linaje de varios personajes históricos a partir de sus restos, su entorno, algunos objetos, etc.; examen del cerebro de Einstein para investigar la fuente de su genio y su predisposición genética a los aneurismas; análisis del cabello de Beethoven para dilucidar si el envenenamiento con plomo fue la causa de algunos de sus trastornos; análisis de la sangre de A. Lincoln para determinar si padecía del síndrome de Marfán; aclarar si el presidente Thomas Jefferson fue o no el padre de los hijos con su esclava Sally Hemmings(15,16).

b) Ética, productividad y valores

Para muchos, es habitual pensar que la ética tiene que ver con lo que no se debe hacer, lo cual lleva a identificarla como un catálogo o lista de prohibiciones. De aquí que en las empresas, al hablar de ética, se tiende a identificarla con los problemas derivados del mal uso de información privilegiada, del ausentismo laboral, de abusos y acosos, robos hormiga, malos liderazgos, etc.

Por ello, los códigos de ética surgen como si fueran códigos penales o verdaderos manuales de prohibiciones y que, al hablar de ética empresarial, queda a menudo la impresión de estar refiriéndose a delitos de escuelas de negocios: desfalcos financieros, enormes y alambicadas operaciones dolosas, productos intencionalmente contaminados, pago de coimas, entre otros.

Si bien la ética tiene que ver en parte con lo que no se debe hacer, no es menos cierto que, antes que todo, la ética tiene que ver con lo que sí hay

que hacer, con acciones técnica y éticamente buenas antes que con acciones malas, implementándolas como factores netos de productividad.

La ética profesional farmacéutica se relaciona, primordialmente, con el efectivo cumplimiento de las tareas encomendadas por la organización. Es la relación ética-productividad la que logra el trabajo bien hecho: eficiente, eficaz y consecuente con los principios que dirigen y sustentan a la empresa.

11. Fármacos y medicamentos: agentes contradictorios de esperanza y temor

Es frecuente oír que las medicinas alternativas o “naturales” son menos dañinas que las obtenidas o fabricadas en los laboratorios farmacéuticos industriales. Hay una contradicción entre el miedo a los fármacos y la convicción de que para cada problema existe un fármaco adecuado. Para comprender mejor esto es necesario conocer no sólo la medicina y la farmacología sino también la cultura, la industria, la economía y otros elementos implicados: es decir, distinguir entre los efectos reales de los fármacos y los que se les atribuyen, así como discriminar entre las expectativas de las personas y las que imperan en el ambiente(17).

Por “fármaco” se entiende el principio activo que posee la propiedad curativa, al que acompañan otras sustancias o excipientes que contribuyen al sabor y estabilidad del fármaco o principio activo en el comprimido, gragea, jarabe, inyectable, etc. (“forma farmacéutica”) de la “especialidad farmacéutica”. Los efectos curativos del fármaco dependen de su composición química, pero también de las expectativas o confianza del enfermo en el fármaco y en el médico tratante. Es decir, en definitiva, el efecto global del fármaco depende del efecto directo y previsible de sus sustancias en el organismo, del efecto sugestivo, de las expectativas del enfermo, del comportamiento del médico e incluso del aspecto del medicamento.

El fármaco totalmente carente de efectos no deseados no existe y tampoco uno que, siendo útil, no pueda ser potencialmente peligroso. El fármaco

sólo es, pues, una sustancia que ha demostrado ser más útil que dañina para resolver un problema.

Hay que considerar también que, a veces, se corre el riesgo de atribuir al fármaco virtudes curativas que corresponden a las capacidades defensivas y de autocuración del organismo, a la *vis sanatrix naturae*.

Reacciones adversas y el riesgo de los fármacos

Según la OMS, una reacción adversa es “cualquier reacción dañina al fármaco, producida por las dosis administradas normalmente”. Son los llamados “efectos colaterales”, es decir, paralelos al curativo; también las alergias y las reacciones idiosincrásicas debidas a alguna característica genética del paciente. Las reacciones adversas por fármacos están entre las seis principales causas de muerte en Estados Unidos (10.000 estadounidenses mueren cada año a causa de los fármacos y de 3 a 5% de las hospitalizaciones se deben a reacciones adversas. No hay estudios en niños, por lo que los médicos reducen las dosis de fármacos destinados a ellos en la práctica diaria.

Fármaco virtual y “efecto placebo”

El efecto placebo consiste en efectos reales sin principios activos. El fármaco está compuesto sólo de excipientes y se basa en un efecto sugestivo unido a la relación médico-paciente, en la cual se mezcla el temor que tienen los enfermos a la enfermedad y la esperanza en la curación que experimentan médicos y enfermos.

El placebo no tiene efectos directos sobre la enfermedad, como por ejemplo un antibiótico para una infección, pero atenúa los síntomas y el malestar de la persona.

El placebo se ha convertido en un estándar de referencia en los estudios de los fármacos porque sus efectos curativos se comparan con el efecto placebo de píldoras virtuales, precisamente de placebo.

¿Ayudará el uso de placebo a responder cuestiones científicas relevantes? ¿Es ético esconder información al paciente? ¿Es ético negar un tratamiento al paciente? ¿Es ético que los médicos saquen partido de la confianza de los enfermos y receten como fármacos productos completamente inactivos? ¿No se debería prohibir, en nombre de la ciencia y de la moral, dicha utilización que acerca peligrosamente la función del médico con la de un charlatán?

Si hubiera que probar un nuevo fármaco, lo lógico sería hacer la comparación entre éste y un fármaco antiguo con eficacia probada. Sin embargo, se ha preferido, en muchos casos por comodidad científica, comparar un nuevo fármaco con el placebo.

El efecto nocebo

Hemos visto que, si bien se ha demostrado que los placebos no son siempre neutros, el público asocia su empleo a algo que es inocuo o incluso inútil. Sin embargo otros estudios apuntan recientemente a que los placebos pueden también inducir efectos colaterales negativos, fenómeno conocido como “efecto nocebo”, lo cual complica aún más los estudios clínicos y farmacológicos e incluso con el riesgo de perjudicar finalmente la salud de las personas(10).

12. La investigación y el descubrimiento de nuevos fármacos: procedimientos éticos

Antes de considerar un fármaco potencialmente útil se deben cumplir tres etapas: a) descubrirlo, b) controlar que no sea tóxico para los animales y c) reunir datos informativos sobre muestras seleccionadas a fin de comprender en qué medida es eficaz y seguro para los seres humanos, de modo de concluir que puede ser más beneficioso que perjudicial.

El médico norteamericano William Osler recomendaba a los firmantes del juramento de Hipócrates: “Evita ser el primero en usar un fármaco nuevo e intenta no ser el último en dejar de lado uno viejo”.

El fenómeno de la resistencia ha hecho que muchas infecciones ya no sean sensibles a la acción de los antiguos y más económicos fármacos antiinfecciosos. Las industrias han dejado de producirlos, sin buscar otros por los escasos márgenes de beneficio. Estas enfermedades llevan el apelativo de “enfermedades olvidadas”.

Lo mismo ocurre con las enfermedades raras, habiéndose creado una novedad en el sector farmacéutico: los llamados “fármacos huérfanos”, es decir, aquellos que no tienen patrocinadores que promuevan su estudio. La mayoría de las 5.000 enfermedades raras se deben a una alteración genética de las personas y para facilitar la investigación farmacéutica del sector se puso en marcha en 1983 en EE.UU. el *Orphan Drug Act*, que contiene varias medidas, entre otras, una deducción de impuestos del 50% para gastos invertidos en experimentación. Japón y Australia y los países de la Unión Europea están participando en un reglamento para estos incentivos.

La experimentación clínica es indispensable para evaluar terapias nuevas: las hace aceptables para la opinión pública, en nombre del bien colectivo representado por la lucha contra la enfermedad. El debate sobre problemas éticos de los experimentos clínicos controlados sigue siendo candente. La experimentación clínica de los fármacos tiene como referencia ética la Declaración de Helsinki. Lamentablemente, al final prevalecen la infautilización y el mal uso de los estudios clínicos: escasa consideración a medidas sobre calidad de vida, costos descuidados, poca consideración a la dimensión ética, no se valora el punto de vista de los pacientes, entre otros(17).

13. Las falsificaciones y el uso indebido de medicamentos(10)

Los medicamentos son bienes esenciales, al igual que los alimentos, y alcanzan niveles muy elevados de ventas, siendo los medicamentos de innovación reciente los más costosos. El laboratorio que llevó a cabo las investigaciones debe recuperar las fuertes inversiones realizadas, las cuales

sobrepasan los US\$ 200 millones por cada producto e incluso, muy frecuentemente, los 500 millones.

El elevado costo de los medicamentos ha estimulado su falsificación. La OMS ha estimado que el 60% de los medicamentos que circulan en África son falsificados. Sus consecuencias quedan a la vista al considerar lo ocurrido en Nigeria cuando, en 1990, murieron 109 niños tras ingerir jarabe conteniendo anticongelante para motor en lugar de sorbitol de uso farmacéutico. En el mismo país se comprobó, en 1995, la venta de vacuna antimeningitis (*Merieux*) falsificada.

No existen registros sobre la magnitud de las falsificaciones farmacéuticas en cada uno de los diferentes países latinoamericanos. Sin embargo, se sabe que en Perú es de un 15%, en Brasil de un 30% y el promedio mundial de un 7%(10).

Frente a esta penosa situación, surge también una inquietud, dado que para falsificar medicamentos se requiere de ciertos conocimientos mínimos en el arte respectivo: ¿ponen maliciosamente algunos farmacéuticos sus conocimientos y recursos profesionales al servicio de la confección y tráfico de medicamentos falsificados? Es este uno más de los problemas éticos que preocupan a la profesión farmacéutica en su ejercicio e imagen pública, y que ya hemos tratado en forma amplia en un trabajo anterior(10).

14. Medicamentos esenciales, medicamentos huérfanos y patentes farmacéuticas

Los fármacos huérfanos para enfermedades de gran difusión y morbilidad (paludismo, SIDA y tuberculosis) en países pobres del Tercer Mundo (África, América Latina, etc.) se originan porque su población, de escaso poder adquisitivo, no puede adquirir los medicamentos requeridos, lo cual, a su vez, hace perder el interés de la industria farmacéutica por producirlos o fomentar la investigación necesaria. Esta actitud contribuye a la

muerte de muchos millones de seres inocentes e indefensos que, a pesar de sus sufrimientos, desean seguir viviendo.

La protección que otorgan las patentes farmacéuticas, amparando la exclusividad a los inventores para la fabricación y venta de medicamentos, puede llevar a abusos monopólicos y configurar precios que no estarán al alcance de los que más los necesitan. Los gobiernos deben contribuir a evitar estos perjuicios: no se trata de incumplir los acuerdos internacionales (leyes de patentes y otros), sino de utilizarlos en conciencia, plenitud y humanidad.

La situación expuesta interpela, además, a una revisión del concepto de “medicamento esencial”, pues ya no se puede considerar como tal sólo al de bajo costo, sino a aquellos que, por las protecciones de los nuevos acuerdos (o mecanismos anteriores), aparecen como de alto costo. Entonces, debiera bastar que un medicamento sea indispensable para el tratamiento de enfermedades que tienen un impacto relevante en la salud pública para ser considerado “medicamento esencial”. Esto exigiría a los gobiernos nacionales liberar de protección patentaria a aquellos que tengan esta cualidad y a la OMS incluirlos también en su Lista de Medicamentos Esenciales. Este es un desafío que debemos asumir como profesión y como seres humanos.

15. Biología molecular y genética: la biotecnología y los medicamentos del mañana

Hace poco más de 50 años, James D. Watson y Francis Crick anunciaron que habían descubierto uno de los secretos fundamentales de la vida: la estructura de la doble hélice del ácido desoxirribonucleico (ADN), el cual codificaba la información genética en las dos hebras constituidas por la secuencia de cuatro bases (adenina, timina, citosina y guanosina), estableciendo un pareamiento de bases entre las dos espirales de la doble hélice que codifican a los diferentes genes fundamentales en la programación de toda célula viviente, a través de la expresión correspondiente de aminoáci-

dos, que constituyen las diferentes proteínas en los seres vivos. El conjunto de genes de la célula (genoma) constituye la programación (información) de las distintas proteínas celulares (proteoma), que son las encargadas de las diferentes estructuras y funciones celulares, y con las cuales interactúa una parte importante de los fármacos conocidos.

La proteómica es el estudio de todas las proteínas codificadas en un organismo (proteoma) incluyendo sus estructuras, modificaciones, funciones e interacciones. En un sentido más restringido, comprende la identificación y estudio de múltiples proteínas unidas a través de acciones celulares (pero no necesariamente de todo el proteoma). La proteómica hace avanzar, en gran medida, el conocimiento básico de las proteínas, a la vez que nutre a la biotecnología a medida que se conocen nuevas proteínas con utilidad diagnóstica, terapéutica y otros usos.

Un número importante de fármacos basados en el ADN está paulatinamente ingresando al mercado farmacéutico, así como algunas formas de insulina, hormona del crecimiento y otras proteínas creadas genéticamente y producidas mediante métodos biotecnológicos. Igualmente, se han introducido numerosos exámenes de diagnóstico basados en la doble hélice del ADN (casos de cáncer de colon y otras neoplasias). Actualmente, se trabaja en la identificación de “genes errantes” que constituyen la base de enfermedades comunes de amplia difusión, como la diabetes, el cáncer, la obesidad, la esquizofrenia, el Alzheimer, etc. Si bien del gen de la enfermedad al fármaco hay un largo camino, la identificación del gen errante proporciona no sólo una información profunda de la causa de la afección, sino también nuevos objetivos para las compañías farmacéuticas fabricantes de medicamentos.

Es bueno hacer notar que estos avances en la comprensión del ADN generan también alguna inquietud respecto del eventual poder para modificarlo, lo cual sólo estaba reservado a la evolución. Hasta el momento se han hecho algunos avances en la “terapia génica” o en la reparación de los errores básicos en la estructura genética humana, aunque no es técnicamente

posible todavía cambiar en profundidad el genoma humano, si bien es posible aislar cualquier segmento y modificar los genes aislados mediante mutaciones y nuevas asociaciones de dicho segmento (tecnología de ADN recombinante). Esto está permitiendo conocer más a fondo cómo se producen las anomalías en muchas enfermedades. Igualmente, permite sintetizar importantes cantidades de proteínas recombinantes para diferentes usos, especialmente farmacéuticos, estudiar el mecanismo de acción y función de los genes mediante su transferencia a células u organismos, e incluso modificar el programa genético de células aisladas, órganos *in vivo* y organismos completos (transgénesis).

La genómica y la proteómica están analizando molecularmente numerosas enfermedades degenerativas caracterizadas por la polimerización aberrante y la acumulación de proteínas específicas. Entre estas proteopatías se incluyen trastornos neurológicos como el Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y las enfermedades por priones; también diversos trastornos sistémicos, especialmente las amiloidosis. Las enfermedades por priones son transmisibles, como se ha demostrado, debido a una conformación alternativa de la proteína prion celular, lo cual suministra oportunidades para dilucidar el mecanismo de inducción del plegamiento anormal de la proteína y la asociación *in vivo*, así como para el desarrollo de un abordaje terapéutico integrado para las proteopatías degenerativas(18).

La terapia génica se basa en la administración deliberada de material genético en un paciente humano, con la intención de corregir un defecto genético específico mediante la sustitución del gen alterado por uno normal. Alrededor de 4.500 enfermedades humanas conocidas se deben a mutaciones genéticas. Se puede llevar a cabo en células somáticas (terapia génica somática) o en células germinales, como espermatozoides y óvulos (terapia génica germinal). En el caso de la introducción de un gen normal completo, éste podría homologarse a un verdadero fármaco natural, lo cual reviste una serie de consideraciones éticas(10).

16. A modo de conclusión

El creciente aumento de las tecnologías es una de las características del mundo moderno que ha multiplicado las opciones en muchas situaciones de la vida, obligando a definir valores y prioridades al momento de tomar decisiones. Entre los principios tradicionales que guiaban la conducta con relación al manejo del medicamento, los hay de carácter filosófico como el de *primum non nocere* y el de *bonum facere*. También los de origen greco-cristiano, tales como el respeto al hombre y a la vida humana (juramento hipocrático) y el amor al prójimo, immortalizado en la parábola del Buen Samaritano. A ellos se unen las enseñanzas aportadas por los Mandamientos, las Bienaventuranzas y el principio de relación entre Dios y el orden natural.

Cuando cedemos el asiento a un anciano en un medio de transporte, cuando decimos la verdad a un amigo, cuando somos solidarios con quien nos necesita o cuando cumplimos una promesa nos estamos comportando moralmente. Es decir, estamos actuando de acuerdo con las costumbres y valores de la sociedad en que vivimos, los cuales nos fueron impuestos por la cultura. Sin embargo, también nos interesa saber de dónde proviene la validez de estas normas o costumbres, de dónde surge su obligatoriedad en sentido moral: saber por qué no debo mentir, ni matar, por qué debo ser solidario. Vale decir, nos interesa pasar de lo que es *de facto* a lo que es *de jure* (de derecho), del plano del ser al plano del debe ser. Este es el problema de la ética.

Es imperativo disponer de tiempo para reflexionar sobre estos fundamentos, para dirigir con sentido nuestra propia vida y no actuar dócilmente al dictado de cualquiera. Se trata de una cuestión de conciencia propia. Si seguimos manteniendo una creciente tendencia a ser simples espectadores, ¿podría llegar el momento —como se ha preguntado José Saramago— en que tengamos tecnología cien y pensamiento cero?

Referencias

1. Laín Entralgo P. Medicamentos y salud: realidades y mitos. En: *La nueva frontera del medicamento*. Madrid: Inst. Ciencias del Hombre; 1986.
2. Cowen DL, Helfand WH. *Historia de la farmacia*. Barcelona: Ediciones Doyma; 2002.
3. Potter VR. Bioethics. The Science o Survival. *Persp. Biol. Med.* 1970; 14: 127-153.
4. Gracia D. El estatuto de las células embrionarias. En: Mayor F, Bedate C. *Gen-ética*. Barcelona: Ariel; 2003: 67-93.
5. López Guzmán J, Aparisi Miralles A. *Deontología farmacéutica: concepto y fundamento*. Navarra: Ediciones Universidad de Navarra; 2000.
6. Sapag-Hagar M. *La unidad bioquímica del hombre. De lo molecular a lo cultural*. Santiago de Chile: Editorial Universitaria; 2003.
7. Sapag-Hagar M. La evolución y el ascenso bioquímico-molecular del hombre: del Big Bang a la conciencia valórica. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 2006; 72: 275-281.
8. Sapag-Hagar M. *Quo vadis, Pharmacia*: Caminos de ética, educación y ciencia. *Pharmakon* 2000; 21-33.
9. Sapag-Hagar M. El farmacéutico y la ética: al encuentro de una conciencia. *Anales de la Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile* 1997; 1: 94-118.
10. Sapag-Hagar M. Fe, Esperanza y Caridad en el mundo del medicamento: desde la Grecia clásica a la molecularidad del s. XXI. *Lecturas singulares*, Madrid, 2007; 4.
11. Lolas F. (ed.) *Ética e innovación tecnológica*. Santiago de Chile: CIEB Universidad de Chile; 2006.
12. Sapag-Hagar M. Ciencia, Técnica y Humanismo: reflexiones farmacéuticas. *Farmacia Sudamericana* 1996; 3(2): 7-12.
13. Sapag-Hagar M. Ciencia, Evolución y Ética: de la herencia biológica a la herencia cultural. *An. Acad. Estudios Prof. A Leng* 1991; 9, 37-41.
14. Wilson EO. *Consilience, the Unity of Knowledge*. New York: Vintage Books; 1998.

15. Sapag Hagar M. Consilience. The Unity of Knowledge (Reseña) *An. Univ. de Chile* 2003; Sexta serie, 15.
16. Andrews LB, et al. Constructing Ethical Guidelines for Biohistory. *Science* 2004; 304, 215-216.
17. Cagliano F, Liberati A. *Los medicamentos*. Madrid: Acento Editorial; 2001.
18. Walter LC, et al. Inducible proteopathies. *Trends in Neurosciences* 2006; 29: 438-443.

Historia de la farmacia y de la profesión farmacéutica desde la perspectiva del medicamento

Adriana Patricia Acuña Johnson

*Con los remedios se da salud y se calma el dolor y
el farmacéutico hace mezclas para que la criatura
de Dios no perezca.*

Antiguo Testamento

1. Introducción

La farmacia es una profesión cuyos orígenes se pierden en el tiempo y su desarrollo en la sociedad ha estado ligado íntimamente al nivel cultural de ésta. Su estatus y progreso reflejan su grado de adaptación al entorno a través de la religión, la ciencia, la tecnología y la organización social.

La farmacia evolucionó hacia una profesión sanitaria especializada que, en rigor, tiene como objetivo la provisión de medicamentos. En la farmacia se pueden distinguir tres funciones: la primera, relacionada con el proceso que va desde la obtención hasta la dispensación del medicamento, incluidas las bases legales y éticas sobre las cuales se llevan a cabo estas funciones como servicio a la sociedad; la segunda corresponde a lo que se conoce como materia farmacéutica o conjunto de conocimientos sobre los fármacos y los medicamentos, tales como identificación, propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas y niveles de acción en el organismo, y la tercera, la farmacia propiamente tal, entendida como ciencia experimental dirigida al desarrollo de nuevos y mejores medicamentos.

Como práctica, la farmacia existió incluso antes de que la palabra que la designa, la que en general se relaciona con el vocablo griego *pharmakon*, que significa “remedio”.

La farmacia existe en función de las enfermedades que la sociedad busca combatir y, como tal, su historia está ligada al desarrollo del medicamento, como respuesta a la concepción que la medicina tiene de la enfermedad. Los medicamentos no han surgido al azar, más bien son la consecuencia lógica de la sociedad que los produce.

La historia de la farmacia ha estado marcada por la búsqueda de medicamentos eficaces y seguros en total dependencia de la ciencia y la tecnología, pero también de los recursos económicos para su fabricación y el financiamiento de su consumo. Por lo mismo, desde un punto de vista integral, el desarrollo de la farmacia y del medicamento no sólo está ligado a aspectos científicos, tiene además alcances morales, éticos, filosóficos, políticos y religiosos que, en su conjunto, dan cuenta de su complejidad.

En el presente capítulo se repasarán de manera sucinta algunos de los aspectos más característicos que perfilaron el quehacer de la farmacia, del medicamento y de la profesión en distintas épocas del desarrollo de la humanidad.

2. Los orígenes de la farmacia

Los pueblos primitivos, con una concepción mágico-religiosa de las enfermedades y su tratamiento, tuvieron un amplio conocimiento sobre los efectos curativos de productos de origen vegetal, animal y mineral. Sin embargo, el vasto uso de plantas con propiedades medicinales da cuenta de su predominio y de la dependencia del hombre de su entorno natural y de los medicamentos que éste proporciona. Los antecedentes indican que ya en el período Paleolítico se utilizaban partes de animales y una amplia variedad de plantas en la práctica terapéutica.

El enfoque de estos pueblos hacia la enfermedad y su tratamiento se sustentaba fuertemente en el animismo, es decir, en la creencia que todo tiene vida y alma, que el universo está regido por fuerzas sobrenaturales, espíritus, energías, divinidades y demonios, y que cada evento era una manifestación de tales poderes. La enfermedad se consideraba el resultado de la invasión del cuerpo por espíritus malignos o el abandono de los espíritus benéficos, surgiendo el curandero como figura principal en la identificación de la fuerza espiritual responsable, el desalojo del espíritu inicuo para conservar la salud y la recuperación del alma.

El predominio de la magia y su manipulación a cargo de *chamanes o curanderos*, permite a los historiadores plantear que durante este período resulta más apropiado hablar más de “materia mágica” que de “materia médica”, pues la medicina se confundía con la hechicería.

3. El mundo arcaico

3.1. *Mesopotamia*

Entre los años 4000 y 1500 a.C., estructuras sociales más complejas que las primitivas poblaron los valles de los principales ríos de África y Asia. El surgimiento de estas civilizaciones permitió el progreso de las artes y las ciencias, manteniéndose aún las concepciones mágicas y religiosas acerca de las enfermedades y su tratamiento; la curación implicaba una catarsis y una purificación religioso-espiritual, permaneciendo arraigada en la práctica médica.

En la región de los ríos Tigris y Éufrates se desarrolló la civilización mesopotámica. Sucesivamente, esta región fue habitada por sumerios (4000-200 a.C.), babilónicos (2000-1350 a.C.), asirios (1350-612 a.C.) y caldeos (612-539 a.C.), los que, en la búsqueda del restablecimiento de la salud del hombre, contribuyeron de manera diversa al desarrollo de la farmacia y la medicina, ambas estrechamente relacionadas, registrándose progresos relevantes en farmacoterapia y materia médica.

Destaca hacia el tercer milenio antes de Cristo (2100 a.C.) un médico sumerio anónimo que describe para colegas y estudiantes una selección de “remedios” que le parecen importantes. Las tablillas de arcilla de 16 por 9,5 centímetros y caracteres cuneiformes constituyen la primera farmacopea de la que se tiene registro. Después de permanecer enterradas entre la ruinas de Nippur por más de cuatro mil años, fueron descubiertas por una expedición arqueológica que las entregó al museo de la Universidad de Filadelfia.

La parte traducida –que fue publicada en 1940 como una monografía, “La Antigua Farmacia de Nippur”– contiene más de 8.000 recetas empíricas y enumera treinta elementos distintos en la forma de principios activos elementales utilizados sin mezclar o para elaborar remedios compuestos; menciona numerosas fórmulas y normas de elaboración y procesos farmacéuticos para uso interno y externo, como extractos acuosos y oleosos, infusiones de vino, pulverizaciones, ebulliciones, filtrados y unciones. El texto describe diversas sustancias minerales, animales y vegetales, como el cloruro de sodio (sal común) y el nitrato de potasio (salitre), la leche de vaca, la piel de serpiente y la concha de tortuga, aunque la gran mayoría corresponde a plantas, como la casia, el mirto y el tomillo, y a árboles como el sauce, el peral, el abeto, la higuera y la palmera de dátiles, considerada sagrada por todos sus beneficios. No obstante, las tablillas no mencionan las enfermedades a las que se aplicaban los remedios, por lo que no es posible comprobar su eficacia terapéutica.

Un estudio de alrededor de 800 tablillas, o partes de ellas, que contienen material médico, de entre las 32.000 que en el siglo VII a.C. logró reunir el rey asirio Assurbanipal en la biblioteca de Nínive, reveló la existencia de unos 250 principios activos de origen vegetal, 120 de origen mineral y 180 de otras procedencias. Sin embargo, lo que destaca a esta civilización no es la valoración de las materias primas propiamente tales, sino su manipulación mediante diversos procesos farmacéuticos. Asimismo, el conocimiento teórico y la ejecución de las tareas farmacéuticas estuvieron a cargo de profesionales diferenciados; en efecto, en Nippur, al menos durante el

período babilónico, habría existido una calle dedicada exclusivamente al comercio de fármacos.

A diferencia de lo ocurrido en otros pueblos europeos de la Edad Media, lo que detuvo la investigación científica en Mesopotamia, más que un oscurantismo religioso, fue la superstición del pueblo. Hacia 1700 a.C., en tiempos de Hammurabi, la sanación se separó del clero, estableciéndose la medicina como una profesión regular, con honorarios y condiciones fijadas por ley. Del mismo modo, el Código de Hammurabi contemplaba castigos y multas para quienes engañaban a los enfermos o causaban perjuicios vendiendo medicinas falsas.

3.2. Egipto

La civilización egipcia surgió hacia 4300 a.C., derrumbándose en 1087 a.C. con la caída del Nuevo Rey. Tenía grandes semejanzas con la civilización mesopotámica, que se hacían extensivas a la farmacia y la medicina, siendo también influenciada por espíritus y fuerzas malignas. Debido a ello, en Egipto la medicina tenía una concepción religiosa, mágica y empírico-racional, claramente diferenciadas entre sí, y era practicada por el sacerdote, el brujo o encantador y el médico, respectivamente.

En Egipto, las enfermedades y su cura estaban más ligadas a creencias religiosas y a las artes mágicas, en las cuales, en la mayoría de los casos, los *remedios* consistían en hechizos y encantamientos y confiaban para su eficacia, en gran parte, en el *menjunje* o mezcla de ingredientes para formar una sustancia.

Los egipcios utilizaban procesos químicos para la elaboración de *remedios*. Entre los productos de la química egipcia, la “materia médica”, rica en sustancias de todos los orígenes, ocupa el primer lugar en las prescripciones de médicos y encantadores. Los laboratorios de los templos eran los sitios en los que se fabricaban drogas, perfumes y ungüentos para las necesidades del culto, como fumigaciones, purificaciones y unción de las estatuas; por esta razón, se consideran precursores remotos de la oficina de farmacia. El

ritual menciona plantas, piedras raras, aceites minerales y vegetales, grasas animales, resinas, hierbas y los baños de natrón, compuesto mineral formado por carbonato y bicarbonato sódico, que conservaba los cuerpos momificados. El preparador egipcio de medicamentos efectuaba diversas tareas farmacéuticas: medir, pulverizar, mezclar, filtrar y hervir. Elaboraba sus prescripciones en casi cualquier forma de administración no parenteral, como gargarismos, inhalatorios, fumigantes, cataplasmas, enemas, supositorios, vinos, pomadas, decocciones, infusiones y colirios.

El conocimiento de la medicina egipcia deriva del gran papiro de Ebers, escrito hacia 1500 a.C., especie de manual destinado a los estudiantes, que revela *secretos de medicación*. Esta verdadera farmacopea registra abundante información, contiene 811 prescripciones y menciona unos 700 *remedios* para distintas dolencias, desde la mordedura de serpiente a la fiebre puerperal, abarcando una gran variedad de temas médicos.

El papiro de Kahun (hacia 1850 a.C.) prescribe supositorios, usados al parecer como contraceptivos. El papiro de Hearst, que data aproximadamente de 1600 a.C., incluye ciertas bendiciones que debían decirse al preparar los *remedios* y otras a pronunciar sobre la copa de medición y los ingredientes, entre los que figuraban la cebada y la cerveza.

Una buena parte de la droguería egipcia pasó al formulario de la Edad Media a través de Hipócrates y Dioscórides, subsistiendo aún en el repertorio de los curanderos.

3.3. Las civilizaciones orientales: China

Desde casi sus inicios, la medicina china se ha caracterizado por la búsqueda de soluciones terapéuticas alejadas de fórmulas mágicas y religiosas, orientadas a un trabajo práctico de combinar sustancias naturales, preferentemente de origen vegetal, que restablezcan naturalmente la armonía interior.

A partir de un modelo que identifica cinco elementos constituyentes de toda materia manifiesta en la existencia, se desprenden cinco sabores y

cinco semillas que dan origen a cinco drogas que se encuentran en una variedad de productos naturales (250). Estos son la base de una farmacopea que ocupa un lugar central en la búsqueda china de soluciones terapéuticas. Siguiendo conceptos del pensamiento taoísta, las drogas interactúan, cambian y se transforman. Esta aproximación les permitió identificar elementos como las antitoxinas, comprobar la inhibición producida entre los compuestos mercuriales y arsenicales y establecer los efectos aditivos y sinérgicos entre sustancias.

Los primeros textos chinos conocidos sobre medicamentos corresponden a los últimos cinco siglos a.C. Eran inscripciones en tablillas de madera o bambú que explicaban la cantidad de principios activos que debía incorporarse en las prescripciones, las formas de administración, las dosis y los síntomas para los que estaban indicados.

Durante la dinastía Han oriental (25-255 d.C.) los conocimientos sobre farmacia transmitidos oralmente desde la época del emperador Shennong, situado cronológicamente en el tercer milenio a.C. y considerado el “padre de los farmacéuticos”, se escribieron en compilaciones llamadas *pen-tsáo*. El término se ha traducido como “materia médica”, “principios fundamentales de los elementos” y “base botánica de la farmacia”.

Estas compilaciones se multiplicaron y culminaron en la gran obra “*Pen-tsáo Kang-mu*”, publicada en 1596, que constaba de cincuenta y dos volúmenes, como resultado de más de treinta años de trabajo de su autor, el naturalista chino Li Shih-chen. El compendio describía más de 1.000 plantas y casi 450 sustancias de origen animal, y examinaba alrededor de 11.100 prescripciones.

Muchas farmacias chinas mantienen en la actualidad notables semejanzas con sus equivalentes de hace siglos. La medicina china tradicional sigue utilizando la materia médica clásica, con gran influencia en la civilización moderna; el ginseng, la efedra, la corteza de casia, el ruibarbo y el alcanfor son algunos de los grandes aportes de la antigua China en materia de principios activos y medicamentos.

4. El mundo clásico

4.1. Grecia

La sociedad de los griegos helénicos que se desarrolló en el Mediterráneo oriental entre el 600 y el 330 a.C. difería en actitud y en organización de las sociedades de Mesopotamia y Egipto. Postulaba que el organismo estaba regido por las mismas leyes que determinan los procesos naturales y se pueden conocer mediante la observación y el razonamiento. Esta nueva concepción cultural permitió acercar la filosofía al problema de la enfermedad, surgiendo escuelas de medicina vinculadas a ella.

El principal logro de la medicina griega fue su búsqueda de una base natural para la enfermedad, sus causas y tratamiento. Este interés era un fiel reflejo de la preocupación de los filósofos-científicos griegos por comprender el mundo de la naturaleza. A medida que el pensamiento griego se hacía más racional y laico, la influencia de la filosofía natural privilegiaba una relación salud-enfermedad basada en analogías con los cuatro elementos: fuego, agua, aire y tierra; la enfermedad correspondía a un desequilibrio entre estos elementos. Durante siglos, la física, la química y la medicina se fundaron en esta teoría de los cuatro elementos, convirtiéndose en la base de la farmacoterapia.

Para los griegos, la buena salud –al igual que el bienestar social– dependía de la armonía, y es el propio hombre el causante de sus sufrimientos físicos y espirituales; por lo tanto, más que eliminar las enfermedades, optan por prevenirlas y vivir una vida sana y sin excesos. En caso de enfermedad, se debía aplicar *therapeia*, aunque para Hipócrates de Cos, considerado el “padre de la medicina moderna”, esta debía ser mínima para permitir a la naturaleza hacer lo suyo.

Los griegos eran buenos conocedores de las drogas y sus virtudes y propagaron la farmacia en Europa. Los medicamentos y agentes terapéuticos, mayoritariamente vegetales y algunos de origen animal, tenían funciones

purgativas, diuréticas, temperantes, sudoríparas, eméticas y laxantes. También utilizaban ungüentos, aceites, colirios y enemas para uso externo.

La principal guía farmacéutica de la antigüedad corresponde a Pedanio Dioscórides, quien escribió un único tratado llamado “*De materia médica*”, estableciendo las pautas de lo que serían las futuras farmacopeas. Su enfoque incluía un componente crítico, considerado por algunos entendidos como el inicio de la farmacognosia y la farmacología.

A pesar del aporte de los griegos al desarrollo de la farmacoterapia, el ejercicio farmacéutico continuó en manos de los médicos, no obstante lo cual desarrollaron grupos recolectores de plantas y también de preparadores y vendedores de *remedios*.

4.2. Roma

En Roma la medicina se desarrolló en varias escuelas, esencialmente influidas por la religión, hasta la llegada de los médicos griegos que portaban los principios hipocráticos.

Los romanos adoptaron estos principios y les adicionaron sus propias tendencias, menos especulativas y más acomodaticias. Su contribución se concretó especialmente en organizar el conocimiento médico y farmacéutico transformándolos de teorías a reglas y normas. Fueron un gran aporte a la prevención de las enfermedades, realizando importantes obras de salud pública.

Destacan durante este período Dioscórides y Galeno, quienes profundizaron los conocimientos sobre los remedios y aportaron un gran número de plantas medicinales al arsenal farmacológico. El primero, como ya se indicó, se dedicó a la recopilación y clasificación de plantas medicinales y el segundo, proveniente de Alejandría en el 162 d.C., fue un investigador y terapeuta conocido como el iniciador de la farmacología racional.

Los trabajos de Galeno se cimentaron en la medicina hipocrática y en los postulados filosóficos platónicos y aristotélicos, representando el pensamiento médico de las escuelas helénica y romana, pero también el de su propia investigación y experiencia. Escribió “Sobre el Método Terapéutico”, obra que sistematizó todos los saberes médicos.

Galeno estableció las diferencias entre alimento y fármaco, otorgando al fármaco un carácter netamente terapéutico. Además, fue cultor de otros métodos terapéuticos, como la dieta y el ejercicio físico.

Las formulaciones magistrales propuestas por Galeno se usaron durante siglos y su conjunto dio origen a la denominada “farmacia galénica”, de gran importancia en la farmacia tradicional. Entre las formas galénicas se encontraban infusiones, decocciones, pastillas, colutorios, enjuagues, pincelamientos, supositorios, inhalaciones, pomadas, enemas y cataplasmas.

La medicina y la farmacia referidas a la preparación de medicamentos se ejercían en Roma en lugares llamados tabernas o medicatrinas. Al mismo tiempo, existían los *pharmakopolai*, que ejercían la medicina y comercializaban los medicamentos.

5. La farmacia árabe

Durante los siglos VII y VIII imperios árabes se extendieron por el norte de África hasta España y por el Medio Oriente y Persia hasta la India. Los logros de la civilización árabe se deben de manera considerable al mecenazgo de califas ilustrados que instaron a cristianos, judíos, persas y moros a participar en la vida cultural. En su esplendor, la civilización árabe era ecléctica, cosmopolita y pluralista.

La farmacia experimentó un extraordinario avance en el mundo árabe. Del siglo XI es el “Libro de farmacia en el arte de la curación” y sus comentarios sobre el quehacer del farmacéutico dan cuenta de la diferencia que comienza a perfilarse entre farmacia y medicina: “La farmacia es el arte de conocer (...) los elementos en sus diversas especies, tipos y formas.

A partir de ellos, el farmacéutico prepara medicamentos compuestos tal como los estipula y solicita el médico prescriptor”.

Una contribución especialmente importante de los árabes fue la introducción, en el siglo IX, de lo que constituía un nuevo género de la literatura profesional: formularios diseñados para el uso de los farmacéuticos y otros preparadores de medicamentos, los cuales correspondían a fórmulas o recetas que incluían instrucciones de composición y sugerencias de aplicación. Algunos de estos formularios, que existían en gran número, estaban destinados específicamente para el uso hospitalario.

El galenismo, como estudio y ejercicio simultáneo de la medicina y la farmacia, no sólo sirvió de modelo en occidente, sino despertó también el interés de filósofos y médicos persas.

Entre los aportes de los siglos IX y X sobresalen los escritos de Rhazés, quien se convirtió en el primer musulmán en traducir y ampliar los trabajos de terapéutica de Grecia y Roma clásicas. Demostró interés especial por la formas farmacéuticas y recomendó las píldoras como medio agradable de ingerir la medicación. Fue también un pionero en el campo de la química científica.

Otro persa, conocido como Avicena, intentó unificar el conocimiento médico en su obra “*Canon medicinae*”, enciclopedia publicada en el siglo XI. Dos de los cinco tomos trataban cuestiones netamente farmacéuticas y su materia médica abarcaba fármacos utilizados por árabes, persas, indios y griegos. Su obra se tradujo al latín en el siglo XIII, imprimiéndose en varias oportunidades por toda Europa. Después de Avicena y hasta bien entrado el siglo XVIII, todas las farmacopeas y libros sobre materia médica utilizaron sus trabajos como referencia. Durante seis siglos fue reconocido como la segunda gran figura de la medicina y la farmacia, sólo después de Galeno.

Otro notable del siglo X fue Albucasis, quien escribió más de 30 tratados con un fuerte componente farmacéutico para estudiantes y practicantes.

Sobresale entre todos el número 28, dedicado a la química medicinal, que se convirtió en un manual para muchas generaciones de farmacéuticos y contribuyó a la transmisión de la farmacia árabe al Occidente.

Uno de los grandes aportes originales de la farmacia árabe al mundo occidental, de índole estrictamente farmacéutico, fue la introducción de formas de administración desconocidas, entre las que se encontraban los jarabes, conservas, *julepes* (bebida medicinal hecha con una mezcla de agua destilada, jarabe y otras sustancias) y *electuarios* (mezclas en frío de pulpas de frutos con miel o con jarabe), echando por tierra la creencia de que sólo los medicamentos amargos eran eficaces. Los árabes también introdujeron extractos aromáticos como el agua de rosas, la peladura de naranja y de limón y la goma de tragacanto.

La aparición de la primera botica, regida por un farmacéutico que realizaba todos los servicios inherentes a la profesión, ocurrió en Bagdad (fundada en 762). Esta ciudad se convirtió en la capital del imperio del califa *Al-Mansur* y centro de actividad científica e intelectual. Entre los años 775 y 785 surgieron las primeras boticas privadas.

Los farmacéuticos árabes originales no recibían educación médica o farmacéutica formal. Recién en el siglo IX se desarrolló una clase farmacéutica de instrucción y la farmacia adquirió pleno reconocimiento como profesión. Durante ese siglo se practicó profesionalmente en diversas ciudades del mundo árabe. Los médicos comenzaron a confiar en los farmacéuticos como profesionales para hacer efectivas sus recetas.

Una profesión no puede considerarse definida hasta no haber formulado y aceptado un código de ética. En lo que respecta al mundo árabe, éste apareció en El Cairo en el siglo XIII. Su autor ofreció una deontología farmacéutica e instrucciones para el buen funcionamiento de la botica.

Por otra parte, la estrecha relación que los árabes establecieron entre farmacia y alquimia, permitió un conocimiento más profundo de la química

y el uso por parte del farmacéutico de procesos y aparatos de laboratorio propios de esa disciplina. Con el correr del tiempo, la alquimia desarrolló un conjunto particular de conceptos filosóficos en la búsqueda de una sustancia, la piedra filosofal, capaz de transmutar los metales básicos en oro y proporcionar un elixir de la vida que confiriera al hombre la inmortalidad.

6. La Edad Media en Europa occidental

Durante la Edad Media la relación entre salud y enfermedad en la sociedad europea occidental estuvo marcada por el galenismo, pero también por el temor a lo desconocido, el fanatismo, el espiritualismo y la religión, coincidiendo además con guerras permanentes, infecciones y plagas.

En este período de la humanidad el conocimiento fue cultivado especialmente por los monjes, aunque por siglos la alquimia y la superstición estuvieron mezcladas con la farmacia, lo que impidió establecer relaciones causa-efecto en beneficio del enfermo. Los monjes, familiarizados con la obra de Dioscórides, leían a Hipócrates, Galeno y otros clásicos y “aprendían las características de las hierbas y la composición de las medicinas”, al mismo tiempo que “depositaban todas sus esperanzas en el Señor”. La observación no era considerada fuente de conocimiento y las características de la farmacopea residían en las sustancias mismas y no en su interacción con el cuerpo o con la enfermedad. Durante este período aparecen innumerables herbolarios y listados de antidotos que no discriminaban entre las virtudes de una sustancia y la forma de prepararla o administrarla.

Además del latín, también se desarrolló una literatura farmacéutica en lenguas nativas, encontrándose obras en inglés antiguo, irlandés, francés y alemán que evidenciaban la influencia de la medicina popular romana, céltica y teutona. Asimismo, los monasterios se dotaron de boticas y huertos medicinales propios, dando un impulso notable y específico al desarrollo de la farmacia.

La transmisión del conocimiento de la farmacia árabe y griega a Europa occidental permitió el surgimiento de dos importantes núcleos de saber: uno en Salerno, Italia (siglo X), que atrajo pacientes y estudiantes, y otro en Toledo, España (siglo XI), que tenía una escuela de traductores. En Salerno se tradujeron al latín todas las obras escritas en árabe, persa y griego, lo que permitió a Europa occidental disponer de las obras completas y no copias fraccionadas, como hasta entonces realizaban los monjes copistas. Cabe señalar que la escuela de Salerno, calificada como la primera universidad de Europa, también realizó otras contribuciones significativas a la medicina y la farmacia. En Toledo, por su parte, se tradujeron las obras de Dioscórides, Hipócrates, Galeno, Avicena y Rhazés, lo que permitió dar a conocer a estos últimos en el Occidente.

Hacia fines de la Edad Media se produjeron obras de medicina y farmacia a cargo de un gran número de escritores, las que coincidieron, en parte, con el auge de las universidades de Salerno, Padua, París, Bolonia, Oxford, Cambridge y Montpellier, todas fundadas antes del siglo XIV, y la de Praga en 1347.

En lo que respecta al ejercicio de la profesión farmacéutica, la superposición de médico y farmacéutico y la despreocupación por el efecto de los medicamentos no tendrían un cambio notorio sino hasta el siglo XIII, en que el emperador del Sacro Imperio Romano Germánico, Federico II Hohenstaufen, promulga un edicto para frenar los desbordes de la relación médico-paciente. La Carta Magna de la Farmacia, dictada en 1241, dispuso la separación oficial entre medicina y farmacia, y contenía las primeras normas deontológicas para el profesional farmacéutico.

El edicto contenía cinco disposiciones, señaladas a continuación, y tenía el beneficio de marcar en Occidente el inicio de una preocupación por el paciente que no se veía con esa claridad desde el Código de Hammurabi:

- Separar la práctica médica de la de farmacia.
- Establecer una supervisión oficial de la práctica farmacéutica.

- Obligar bajo juramento que las preparaciones se harán en forma confiable, según los procedimientos más avanzados.
- Limitar el número de farmacias.
- Fijar oficialmente el precio de los medicamentos.

Con algunas diferencias de redacción y de orden de prelación, estas disposiciones forman parte hasta hoy de múltiples legislaciones.

En resumen, durante la Edad Media existió en Europa occidental una continuidad de la materia médica clásica, que fue ampliada y mejorada por los árabes. A pesar del oscurantismo religioso y la rigidez de pensamiento que caracterizó a esta sociedad en este largo período, la farmacia realizó progresos fundamentales, entre los que destaca la separación de la farmacia de la medicina, el auge del boticario como profesional especializado en una variedad de servicios farmacéuticos, la botica como establecimiento independiente, el surgimiento de organizaciones farmacéuticas para la promoción del bienestar económico, las competencias y la integridad profesional, el reconocimiento de la necesidad social del farmacéutico y su rol en la asistencia de servicios sanitarios, y la aparición de precursores de lo que serían las futuras farmacopeas, textos que contribuirían a establecer estándares farmacológicos y a definir el alcance y ética de la profesión.

7. El Renacimiento

Si bien es difícil establecer con claridad el límite entre Edad Media y Renacimiento, el período comprendido entre 1350 y 1650, marcado por el individualismo, el laicismo y el humanismo, trajo consigo grandes avances en el arte, la literatura, la filosofía, la educación, la religión y la ciencia.

En lo que respecta a la farmacia y la medicina, el cuestionamiento sufrido por la farmacia clásica-árabe-medieval en esta época dio lugar a cambios de tal magnitud que constituyeron una verdadera revolución. Su principal propulsor fue Philippus Aurelus Bombatus von Hohenheim (1493-1541), quien se hizo llamar “Theophrastus Paracelso” para manifestar su superioridad sobre el gran Celso, autor de la obra “*De medicina*”.

Paracelso fue un alquimista, médico y astrólogo suizo que, desde una óptica racional, insistió en la importancia de la observación directa de la naturaleza. Fue el primero en expresar que los procesos vitales son químicos y que, por lo tanto, en el estudio de la química puede hallarse la curación de las enfermedades. Su primer aporte fue liberar la alquimia de sus fantasías y redefinirla para “preparar medicinas”.

Así, introdujo el uso de sustancias químicas con fines terapéuticos –que preparaba mediante procesos de destilación y extracción– y de compuestos metálicos como el azufre, el plomo, el hierro, el antimonio y el cobre. También preparó tinturas de alcohol y una gran variedad de extractos.

Aunque Dioscórides también describió el uso de sustancias químicas con efectos medicinales, Paracelso las utilizó en forma regular y sistemática, demostrando el error de la época que sostenía que la ingestión de sustancias químicas es tóxica. Además de su confianza en estas sustancias, planteó que existía un remedio para cada enfermedad, introdujo el concepto de atacar la enfermedad y no los síntomas, y que lo similar curaba lo similar, en franca oposición al concepto galénico de cura por contrarios o medicina alopática.

Las obras de Paracelso predominaron en la farmacopea occidental hasta el siglo XIX.

8. La farmacia del Nuevo Mundo

La exploración del Nuevo Mundo y el descubrimiento de rutas alternativas para acceder a pueblos más remotos permitieron que una gran cantidad de sustancias fueran introducidas en Europa por los navegantes españoles, portugueses, ingleses, franceses y holandeses.

La abundancia de nuevas hierbas, plantas, árboles y semillas, y la potencia de los efectos de sus preparaciones fue de tal magnitud que las autoridades debieron incluirlas en las primeras farmacopeas oficiales, en las cuales se

describió el uso regular y las formas de prepararlas de manera aceptable y con materiales aprobados: en Inglaterra (1618) la del *Royal College of Physicians*; en Alemania (1698) la de *Brandenburg*; la de Rusia (1778) y la de Portugal (1794). Cabe señalar, sin embargo, que el reemplazo de los herbarios usados hasta ese momento por las farmacopeas oficiales fue lento.

La flora proveniente de las Indias Orientales suministró una importante cantidad de remedios, entre los que se encuentran la ipecacuana, la quina, la coca, el curare y los bálsamos del Perú y de Tolú, por nombrar sólo algunos. También se destacan algunas partes de plantas, como los botones de peyote, cuya acción alucinógena se debe a la mezcalina, y las hojas de estramonio, que provocan un efecto intenso sobre centros nerviosos superiores debido a su contenido de atropina, hioscina y escopolamina.

9. La farmacia en la Edad Moderna

La Edad Moderna se inicia con la gran revolución intelectual del siglo XVII, que culminaría en el siglo XVIII con la Ilustración. Sin embargo, el impacto de ésta sobre la farmacia sólo se manifestó hasta fines del siglo XVIII.

Son variados los aspectos de interés que pueden abordarse en este período, por lo que se hará referencia a los aspectos netamente farmacéuticos. Las farmacopeas alcanzaron su plena razón de ser a principios de la Edad Moderna, convirtiéndose en un símbolo de la intervención gubernamental en la protección de la salud pública, pues no sólo se proponía estandarizar la materia médica, sino también garantizar que el farmacéutico dispensara los medicamentos prescritos. En general, eran compilados por el colegio médico local, grupo que también desempeñaba labores de vigilancia médica para la comunidad; rara vez éste aceptaba trabajar con los farmacéuticos en las labores de compilación, siendo la farmacopea de Lieja (*Pharmaco-peia Leodiensis*) una excepción a la regla.

En el siglo XVII se empieza a utilizar la palabra “farmacia” en el sentido que actualmente tiene, desarrollándose una ciencia más compleja, tal y

como se refleja en las descripciones de la farmacopea de Londres y París. En este siglo destaca, por ejemplo, el descubrimiento de la vacuna contra la viruela logrado por el médico inglés Edward Jenner.

Los trabajos pioneros que en el campo de la química emprendieron los farmacéuticos franceses y alemanes durante los siglos XVII y XVIII y los progresos en la formación farmacéutica ocurridos en la Ilustración comenzaron a convertir la farmacia en una ciencia.

Hacia finales del siglo XVIII se empezó a cuestionar seriamente la eficacia de lo que contenían las farmacopeas, planteándose una “depuración” y remodelación de las mismas, enfocándose significativamente en el ensayo farmacológico.

Otro hecho destacable fue el naciente interés por el ensayo de los medicamentos, marcando el inicio de la farmacología moderna. Se realizó una gran cantidad de investigaciones en animales para el estudio de los venenos y también de ensayos clínicos. En 1754, Gerhard van Sweiten dirigió el ensayo del sublimado corrosivo en pacientes ingresados en la sala de sífilíticos del Hospital St. Marx de Viena y posteriormente en otros hospitales de la ciudad. Los resultados permitieron que se adoptara este preparado en Europa para el tratamiento de la sífilis en reemplazo de los compuestos mercuriales de alta toxicidad.

Los estudios clínicos y en animales permitieron establecer la utilidad medicinal de muchas plantas consideradas tóxicas en función de la cantidad utilizada, por ejemplo, el cálchico y el acónito como diaforéticos y diuréticos y el estramonio como sedante y antidepresivo.

El interés por verificar las bondades de las plantas se extendió a toda Europa. Sin embargo, dos desarrollos científicos brillantes y trascendentales del siglo XVIII influirían en la renovación de las farmacopeas: el trabajo del naturalista sueco Carl von Linné (Lineo) y la revolución química provocada por el químico francés Antoine Lavoisier. En ambos casos, sus trabajos fueron introducidos en las nuevas farmacopeas.

Otro rasgo de interés en la Edad Moderna fue la consolidación social de la farmacia. Aun cuando hacia fines del Renacimiento los farmacéuticos alcanzaron en Europa el reconocimiento público como proveedores de cuidados de salud, sus actividades continuaban siendo controladas estrechamente por las autoridades sanitarias, la profesión médica y sus propias organizaciones. En todo el continente prevaleció hasta principios de la Edad Moderna el sistema que limitaba el número de farmacias, determinaba quién y dónde podía abrir una, fijaba las calificaciones para la práctica de la profesión farmacéutica e inspeccionaba los establecimientos. En este escenario, comenzaron a surgir diferencias en los distintos países.

En Italia la farmacia comenzó a debilitarse en el siglo XVIII. En contraste, los estados alemanes conservaron las características básicas de la ordenación farmacéutica del Renacimiento, destacando en el siglo XVIII el creciente arraigo de la farmacia en la comunidad.

En Francia no ocurrieron cambios significativos hasta 1777; un decreto real separó los especieros de los farmacéuticos, convirtiendo el gremio parisino de boticarios en el *Collège de Pharmacie*. Otro avance de interés fue el cambio en la denominación profesional de *apothicaire* a *pharmacien*.

En Inglaterra los boticarios del siglo XVIII se convirtieron paulatinamente en practicantes de la medicina y de la farmacia, produciendo el descontento de los médicos. En la segunda mitad del siglo un grupo de profesionales conocidos como “químicos-drogueros” cuestionó su hegemonía; su labor profesional era muy similar a la de los boticarios y fueron éstos los que dieron lugar al desarrollo de la farmacia británica del siglo XIX.

10. La farmacia del siglo XIX

El desarrollo científico y tecnológico impactó muy directamente a la farmacia. Durante este siglo algunos círculos farmacéuticos se alejaron de la química, pero la gran mayoría continuó profundamente interesada en aplicarla en el conocimiento de la materia farmacéutica. Algunos de los

grandes hallazgos de esta época fueron el resultado de investigaciones realizadas por farmacéuticos.

Una contribución importante para el desarrollo de la teoría atómica en química fue el trabajo del farmacéutico francés Joseph Louis Proust, quien en los primeros años del siglo XIX planteó la ley de las proporciones definidas.

Por otra parte, muchos de los farmacéuticos-químicos del siglo XVIII y principios del XIX desempeñaron un rol importantísimo en lo que se conocería como la química orgánica. Algunos hitos importantes lo constituyen el descubrimiento de la urea en 1773 (H. M. Roulle), la obtención de la dextrosa en forma cristalizada pura a partir de la miel, en 1792 (Lowitz), y su extracción desde el mosto (Proust), y muchos otros procedimientos que resultaron de gran importancia para el establecimiento de la industria química.

Los farmacéuticos también realizaron contribuciones fundamentales que permitieron establecer el rol de las proteínas en la nutrición. El inglés William T. Brande fue el primero en caracterizar la albúmina; Proust, investigándola, descubrió en 1819 al aminoácido leucina y en 1820 Henri Braconnot obtuvo la glicina.

Alcaloides, glucósidos y halógenos forman parte del grupo de principios activos de origen vegetal aislados y caracterizados. A partir del conocimiento de la química de los alcaloides fue posible extraer este tipo de compuestos desde numerosas plantas que se habían estudiado hacía mucho en farmacia. La disponibilidad del principio activo concentrado permitió mejorar la pureza, actividad, estandarización y dosificación de los compuestos.

El éxito de los farmacéuticos-químicos en la extracción y caracterización de los alcaloides de origen vegetal permitió el descubrimiento de los glucósidos, siendo el más importante los derivados de las hojas de digital.

Los alcaloides y los glucósidos generaron una revolución farmacéutica de gran trascendencia, dotando de rigor a la terapéutica mediante fármacos de origen vegetal. La lista incluía, entre otros, fármacos como la morfina, codeína, quinina, cocaína, colchicina, efedrina, atropina, fisostigmina, papperina, reserpina, digoxina y digitoxina, de gran potencia y eficacia.

Los farmacéuticos-químicos fueron también responsables del conocimiento de los halógenos y su introducción en las áreas de la terapéutica, la higiene, la medicina y la cirugía.

11. La industrialización del medicamento y la práctica de la farmacia

Durante el siglo XIX, junto con la gran modificación experimentada por la materia farmacéutica, la práctica de la farmacia también sufrió una modificación radical y de gran repercusión social. La fabricación de los “remedios” se trasladó progresivamente de la oficina de farmacia al laboratorio y las plantas industriales. Las tareas de investigación y producción de medicamentos fueron asumidas por la industria.

Si bien la industria farmacéutica nació de la botica, también fue el resultado de la industria química, la que, a partir de su interés por los colorantes, expandió su quehacer hacia los productos farmacéuticos. A medida que los químicos profundizaron en los compuestos orgánicos, la industria química y farmacéutica comenzó a producir fármacos sintéticos.

La industria farmacéutica no reemplazó al boticario únicamente por la superioridad de sus productos o la economía de la elaboración. También hay que dar mérito a dos circunstancias legales que desarrolló la sociedad occidental con el fin de recompensar la inventiva y proteger la propiedad: la patente y la marca registrada. La primera patente para un medicamento se otorgó en Inglaterra en 1698 a los fabricantes de las sales *Epsom*. Durante el siglo XVIII se patentaron otros productos medicinales, pero la ley de patentes no adoptó su configuración moderna sino hasta el siglo XIX.

Como un medicamento patentado no es un remedio secreto (“patente” significa “abierto”) y uno de los requisitos para obtenerla es exponer de forma abierta lo que se va a patentar, los fabricantes farmacéuticos, en especial los productores de remedios que no querían divulgar su contenido, podían obviar la patente y acogerse a otro sistema de protección de los derechos de propiedad: el nombre comercial o nombre registrado. A diferencia de la patente, que es válida durante un plazo limitado, la marca registrada protege al propietario indefinidamente.

El nombre comercial y la marca registrada impulsaron el crecimiento de la publicidad de fármacos. Los dirigidos a la venta sin receta se convirtieron en objeto de una publicidad ampliamente extendida y llamativa, atribuyéndoles en algunos casos virtudes terapéuticas que no presentaban. Los que sólo se expendían con prescripción médica, conocidos como “fármacos éticos”, también comenzaron a anunciarse de manera exhaustiva; se dirigían a profesionales sanitarios a través de revistas dirigidas por profesionales representantes de los fabricantes farmacéuticos.

En resumen, la industrialización tuvo un fuerte impacto en todos los aspectos de la actividad del farmacéutico:

- condujo a la aparición de nuevos medicamentos que un farmacéutico particular no podía obtener con sus propios recursos;
- muchos de los productos que el farmacéutico elaboraba en forma individual, la industria los generaba de forma más económica y de mejor calidad;
- la industria asumió responsabilidades sobre la calidad de los medicamentos que tradicionalmente eran del farmacéutico;
- la abundancia de específicos o medicinas patentadas, respaldados por una publicidad generalizada, impidió que los farmacéuticos dispusieran de específicos propios, abriendo las puertas a una dura competencia, estableciéndose rivalidades entre los mismos farmacéuticos, lo que se tradujo en innovaciones comerciales como los establecimientos de rebajas y la aparición de las cadenas de tiendas.

12. El desarrollo de la ciencia, la tecnología y la farmacia

Los cambios en el papel tradicional del farmacéutico, que se habían iniciado en el siglo XIX, se profundizaron aún más a lo largo del siglo XX. Sin embargo, fue en el primer tercio del pasado siglo y en los albores del siglo XXI donde se produjeron los cambios más radicales.

En lo que respecta al primer tercio, fueron el resultado de la introducción de nuevos agentes más precisos y eficaces. Los progresos en química y los nuevos procesos de síntesis en química orgánica produjeron nuevos grupos de compuestos, lo que podía traducirse en un aporte aparentemente ilimitado de nuevos fármacos. Otro gran avance impulsor en este desarrollo fue el estudio de sustancias activas de origen animal, mediadores endógenos, como las hormonas y los neurotransmisores, que no habrían sido posibles sin los progresos en endocrinología. Se inició la quimioterapia y la investigación dirigida al descubrimiento de nuevos fármacos, los antibióticos, apoyado por la microbiología. La inmunología permitió, por su parte, el surgimiento de nuevas vacunas. Asimismo, los estudios de fisiología y dietética permitieron el desarrollo de las vitaminas.

Ciencias como la química y la farmacología, junto con las observaciones clínicas, representaron uno de los factores más importantes en la revolución sanitaria producida en la segunda mitad del siglo XX. Los progresos en bioquímica abrieron nuevas áreas de investigación para la farmacología, ayudando además a crear nuevas ciencias farmacéuticas, como la farmacocinética y la biofarmacia. La física nuclear dio origen a la medicina nuclear, la radiofarmacia y los isótopos radiactivos, y la biotecnología y la ingeniería genética plantearon el inicio de nuevos horizontes para la innovación farmacológica y el ejercicio profesional farmacéutico.

Las últimas décadas del siglo XX fueron decisivas en el descubrimiento de fármacos a partir de la aplicación de conceptos de genética molecular, genómica, proteómica e informática. La biotecnología y la tecnología farmacéutica emergieron como poderosos instrumentos para romper con los

límites terapéuticos establecidos. Surgieron nuevas formas de administración de medicamentos que permiten aumentar la eficacia y seguridad de un tratamiento. Aparecieron nuevas formas de tratamiento y de medicamentos, la denominada terapia génica y la terapia con células, el transplante de órganos procedentes de animales modificados genéticamente o con el transplante de células fetales para tratar enfermedades neurovegetativas, entre otras.

Hacia fines del siglo XX el mercado farmacéutico contaba con más de 70 proteínas recombinantes y anticuerpos monoclonales que pertenecen a las primeras generaciones de fármacos producidas gracias a la biología molecular.

La industria farmacéutica ha jugado un importante papel a lo largo de su historia, contribuyendo de manera muy importante al descubrimiento de nuevos fármacos que han representado grandes avances científicos y en salud. Constituye actualmente uno de los sectores más importantes de la economía.

En los próximos años continuarán desarrollándose no sólo nuevos fármacos sino análogos de los productos introducidos por la competencia. Es muy posible que una tercera o cuarta parte de medicamentos o entidades químicas que serán introducidas en el mercado farmacéutico mundial sean proteínas, no con el objetivo de contar con fármacos proteicos como fin terapéutico, sino para la validación de dianas farmacológicas para cada enfermedad o proceso patológico. Esto significa que el principal aporte de la biología molecular a la farmacología será el perfeccionamiento de técnicas que permitan identificar dianas biológicas, cuya modificación por métodos farmacológicos resultará relevante en términos terapéuticos.

Los principios éticos y la protección del consumidor, en este caso de los enfermos, hicieron necesaria la ley que creó la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos, que otorga los registros sanitarios en ese país. En cada una de las naciones han surgido contrapartes para garantizar la eficacia y seguridad de los medicamentos.

13. Conclusiones y comentarios finales

La historia de la profesión farmacéutica y de los medicamentos es parte del devenir del hombre y del desarrollo de la medicina, la ciencia y la tecnología. Desde siempre, el ser humano buscó una explicación a los fenómenos de la naturaleza y una solución a sus males. El animismo y el pensamiento mágico, más acentuado en las tribus del mundo arcaico y en las civilizaciones más antiguas, hizo importante el poder de los conjuros y la influencia de los dioses en el restablecimiento de la salud del individuo.

Hasta el siglo XVI estos aspectos estuvieron en manos de los médicos, los botánicos y los alquimistas. Las tendencias medievales y renacentistas, que habían convertido la botica en un laboratorio químico, obligaron a los farmacéuticos a familiarizarse con esta materia. A principios del siglo XVII los farmacéuticos ya habían alcanzado una talla considerable como químicos. El importante papel que la farmacia desempeñó en el desarrollo de la química viene indicado por el hecho de que, durante los últimos dos últimos tercios del siglo XVIII y el primero del siglo XIX, los profesores de química en las universidades procedían generalmente de la farmacia.

Sin embargo, en el siglo XIX, con el advenimiento de la industria farmacéutica, comenzaron a evidenciarse cambios en el quehacer tradicional del farmacéutico, que adquirieron mayor connotación en el pasado siglo XX. En este siglo ocurre también la revolución del medicamento. La gran cantidad con la que contamos hoy da cuenta de la importancia de la investigación científica en materia farmacéutica.

El medicamento es un bien social y corresponderá al farmacéutico continuar desarrollando su labor en cualquiera de las etapas relacionadas con éste, desde su obtención hasta su dispensación y seguimiento, asegurando a la población el acceso a fármacos eficaces, seguros y de calidad, independientemente del tipo de farmacoterapia empleada y del paciente que la recibe.

Mucho se ha discutido en los últimos años si los medicamentos son un derecho o una mercancía, llegando a objetarse el *marketing* que los laboratorios farmacéuticos realizan, en el cual se destacan las propiedades curativas de los medicamentos por sobre las vías alternativas para comprender y evitar, en la medida de lo posible, los problemas de salud.

El gasto en medicamentos en los países desarrollados está íntimamente relacionado con su costo, especialmente cuando las terapias son cada vez más específicas y complejas, en contraste con situaciones en que millones de personas mueren porque aquéllos les resultan inaccesibles. Los acuerdos sobre los derechos de propiedad intelectual referidos al comercio tienen entre sus efectos la globalización de los precios de los medicamentos y la ley de patentes. Preguntas acerca de quién debe pagar la innovación farmacéutica, quién regula y controla la gran cantidad de ensayos clínicos que deben realizarse, cómo evitar el uso indiscriminado y la automedicación forman parte de la realidad del farmacéutico de este nuevo siglo XXI.

Referencias

1. Cowen DL, Helfand WH. *Historia de la Farmacia*. Barcelona: Doyma; 1992.
2. Gracia Guillén D. *Historia del Medicamento*. Barcelona: Ediciones Doyma; 1971.
3. Esteva de Sagrera J. *Historia de la Farmacia. Los medicamentos, la riqueza y el bienestar*. Barcelona: Editorial Masson; 2005.
4. Guzmán E. *Historia de la Farmacia en Chile*. Santiago de Chile: Colegio Químico Farmacéutico y Bioquímico de Chile; 2008.
5. Arancibia A, Sapag-Hagar M. (eds.) *La propiedad industrial y su proyección a los productos farmacéuticos*. Santiago de Chile: Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica; 1993.
6. Le Monde Diplomatique. *Medicamentos: ¿Derecho o mercancía?* Santiago de Chile: Editorial Aún Creemos en los Sueños; 2006.

Ética en la farmacoterapia y corrientes de la medicina contemporánea

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes, Claudia M. Reyes Matheus, Ana Victoria Delfino de Faria

La industria farmacéutica es la única en la que es posible hacer que la explotación parezca un noble propósito.
D. Causale

1. Conceptos generales y divisiones en las ciencias farmacéuticas y farmacológicas

La Farmacia es la ciencia que enseña a preparar y combinar productos naturales o artificiales como remedios de las enfermedades, o para conservar la salud(1). Forma parte de las ciencias de la salud e incluye, además de los conocimientos relativos a los fármacos, los referidos a propiedades químicas y biológicas del cuerpo humano y a los efectos que sobre él pueden tener los medicamentos, para lo cual se sirve de ramas como la Farmacia Galénica, Farmacología, Biofarmacia y Farmacocinética, Farmacodinamia, Fisicoquímica, Toxicología, Farmacotecnia, Bioquímica, Microbiología y Química Farmacéutica.

La Farmacia reúne múltiples disciplinas y se puede dividir en tres áreas principales:

- *Ciencias farmacéuticas*, en las cuales se incluyen Farmacología, Farmacodinamia, Farmacocinética, Toxicología, Química Farmacéutica, Botánica Farmacéutica, Etnofarmacología, Farmacognosia, Fitoquímica y Farmacia Química.

- *Farmacia galénica*, que involucra Tecnología Farmacéutica e Industrial, Farmacotecnia, la Biofarmacia y Farmacocinética, la Dermofarmacia y Cosmética.
- *Práctica farmacéutica*, que incluye Atención Farmacéutica, Farmacia Comunitaria, Farmacia Hospitalaria, Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología(2).

En su evolución, la Farmacia ha debido adaptarse a la demanda social y a los cambios y avances tecnológicos y farmacológicos. El profesional farmacéutico ha debido asumir nuevos papeles de acuerdo con las innovaciones relacionadas con el medicamento. Su función ha dado un vuelco en los últimos años y ha pasado de ser la del boticario, que se encargaba de la preparación de las fórmulas magistrales, al que investiga, desarrolla y prepara el medicamento a gran escala en la industria farmacéutica.

En el ámbito de la Oficina de Farmacia, el farmacéutico sigue siendo el profesional de la salud más cercano al paciente, desarrollando y mejorando técnicas de comunicación para atender sus demandas. La actividad de este profesional se vuelve cada día más dinámica y se encuentra en un proceso de adaptación a los cambios. La sociedad exige una mayor actuación del farmacéutico y, gracias a ello, se han desarrollado nuevas disciplinas que permiten afrontar los problemas de salud con relación a los medicamentos y mejorar, de este modo, la calidad de vida de los pacientes.

2. Farmacoterapia de grupos especiales

Al momento de abordar la farmacoterapia de los pacientes se debe estar consciente de que cada uno de ellos es diferente y que sus características afectan la farmacocinética y farmacodinamia del medicamento, según las características propias de la población.

Existen pacientes más susceptibles de verse afectados por estos factores. Entre ellos podemos destacar a los pacientes geriátricos, pediátricos, neonatos y a las embarazadas, ya que, en comparación con un adulto normal, presentan variaciones importantes relacionadas con el volumen corporal,

distribución de grasa corporal, proteínas y alteración de las enzimas hepáticas y de la función renal.

En este apartado se revisará la farmacoterapia y los factores que es preciso considerar al momento de trabajar con la terapia farmacológica en este tipo de pacientes.

3. Farmacoterapia en pacientes geriátricos

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), se considera paciente geriátrico (o adulto mayor) a toda aquella persona mayor de 65 años de edad. En los años 70, un grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la OPS definió “envejecimiento del individuo” como: “Un proceso fisiológico que comienza en la concepción y ocasiona cambios, característicos para las especies, durante todo el ciclo de la vida. En los últimos años de la vida, esos cambios producen una limitación de la adaptabilidad del organismo en relación con el medio. Los ritmos en que esos cambios se producen en los órganos de un mismo individuo o en distintos individuos no son iguales”(3).

Desde el punto de vista biomédico, el envejecimiento es un proceso continuo, que dura toda la vida; es universal, es decir, “ocurre de manera semejante en todos los miembros de la misma especie”; es un proceso intrínseco, progresivo, irreversible y que incrementa la vulnerabilidad a la mayoría de las enfermedades(4).

Generalmente, las personas de edad avanzada presentan múltiples patologías, lo que conlleva la ingesta de un mayor número de fármacos, aumentando el riesgo de presentar problemas relacionados. Junto con ello, este grupo de población presenta una disminución de sus funciones fisiológicas, lo que incide en la farmacodinamia y la farmacocinética de los medicamentos.

Entre los cambios farmacocinéticos en esta población se encuentran:

- Absorción: el paciente geriátrico se caracteriza por presentar un pH gástrico ligeramente mayor que el del adulto normal. Esto puede retrasar la asimilación de medicamentos cuya absorción depende del pH gástrico.
- Distribución: los pacientes geriátricos sufren cambios en la masa muscular, ya que pierden masa magra y ganan grasa corporal. Esto puede afectar la distribución de medicamentos como la amikacina. Adicionalmente, este grupo es susceptible de padecer desnutrición y falla renal, lo cual trae como consecuencia una disminución de las proteínas totales y, por ende, puede afectar a aquellos medicamentos unidos a proteínas, observándose una mayor cantidad de droga libre en la sangre con posibles efectos adversos. Los desbalances hidroelectrolíticos también pueden ocasionar cambios en la distribución de medicamentos comúnmente utilizados en geriátricos, como por ejemplo la digoxina(5).
- Metabolismo: con el paso de los años, el adulto mayor va perdiendo isoenzimas hepáticas. El 80% de los medicamentos utilizados por los pacientes geriátricos se metabolizan en el nivel hepático y, al ser más lentas esas funciones, se pueden observar alteraciones en el metabolismo del fármaco.
- Excreción: entre los cambios fisiológicos que caracterizan a este grupo de pacientes se encuentra la disminución de la tasa de filtración glomerular y el aumento de la creatinina sérica, lo cual se ve reflejado en una disminución de la función renal. Teniendo en cuenta que los medicamentos más comúnmente utilizados por esta población se eliminan por esa vía, su tasa registrada es lógicamente menor. Esto puede hacer que los medicamentos, aún en dosis terapéuticas, puedan producir efectos tóxicos en este grupo de pacientes.

Entre los medicamentos más utilizados entre la población geriátrica destacan los tratamientos antihipertensivos, antidiabéticos, terapia con AINES, tratamientos gástricos y antidepresivos(6-7).

4. Farmacoterapia de pacientes pediátricos y neonatos

Ni el paciente neonato ni el pediátrico tienen plenamente desarrollados los órganos encargados del metabolismo y excreción de los medicamentos. Adicionalmente, este grupo de pacientes presenta porcentajes de masa magra, de agua y de grasa corporal diferentes a los de un adulto, y eso puede ocasionar cambios en la distribución de los medicamentos. También es primordial considerar que en este grupo de pacientes las variaciones de los parámetros mencionados ocurren en cuestión de semanas. Por ello, al momento de la prescripción, los cálculos de las dosis deben realizarse teniendo en cuenta el peso, edad, edad gestacional y función renal y hepática del paciente.

Entre los cambios farmacocinéticos más importantes en este grupo de la población destacan:

- Absorción: al igual que en el paciente geriátrico, existe diferencia del pH gástrico de un paciente neonato y pediátrico respecto de un adulto normal, además de variaciones en la velocidad de vaciado gástrico y en la motilidad intestinal, todo lo cual puede afectar la absorción de algunos fármacos.
- Distribución: cambios importantes en el contenido de agua y grasa corporal, en cortos períodos de tiempo, exigen llevar una monitorización continua y un ajuste de dosis de aquellos medicamentos que pueden verse afectados en el volumen de distribución.
- Metabolismo: esta temprana edad se caracteriza por procesos acelerados de metabolismo, lo cual provoca que, en ocasiones, haya medicamentos que requieran dosis mayores o intervalos de administración más cortos que en pacientes adultos.
- Excreción: la función renal en relación con la filtración glomerular, el flujo renal y reabsorción tubular también se ve disminuida en este grupo de pacientes. Sin embargo, entre los primeros meses y los primeros años de vida ocurren cambios importantes en estos parámetros; por ello, esta población requiere seguimiento y ajuste de las dosis dependiendo de la edad del paciente.

Entre los medicamentos que requieren monitorización y ajuste de dosis en este grupo de población destacan los aminoglucósidos, anticonvulsivantes, digoxina, teofilina, entre otros(8,9).

5. Farmacoterapia en el embarazo

A pesar de que el objetivo terapéutico es el beneficio de la madre, el feto recibe también parte de este tratamiento, lo que en ocasiones puede ocasionarle alteraciones importantes.

Al momento de la prescripción de la farmacoterapia utilizada en el embarazo la mayor preocupación es la seguridad de la madre y del feto. Para ello es necesario conocer la clasificación de los fármacos utilizados en el embarazo, según la *Food and Drug Administration* (FDA):

- Categoría A: aquellos que, en estudios controlados, no han demostrado suponer un riesgo para el feto en ninguna de las fases del embarazo.
- Categoría B: medicamentos que en estudios realizados en animales no han constituido riesgo para el feto, pero acerca de los cuales no se han obtenido evidencias en estudios controlados sobre mujeres embarazadas. También, aquellos que, estudiados en la reproducción de animales, han demostrado efectos adversos diferentes a la disminución de la fertilidad, sin que este resultado se haya comprobado en estudios controlados sobre mujeres en el primer trimestre de embarazo, y sin que exista evidencia de riesgo para los últimos trimestres.
- Categoría C: aquellos que en estudios realizados en animales han presentado evidencia de efectos teratogénicos y adversos sobre el feto, sin que existan estudios controlados en mujeres. Adicionalmente, aquellas drogas sobre cuyos efectos en mujeres o en animales no se posee suficiente información. Cerca del 60% de los medicamentos pueden incluirse dentro de esta categoría.
- Categoría D: aquellas drogas que presentan una evidencia positiva de riesgo fetal en humanos. Sin embargo, el beneficio de su uso debe ser considerado –a pesar del riesgo que presenten– en aquellos casos en

los que está en peligro la vida o en los que fármacos seguros no pueden ser usados o son ineficaces.

- Categoría X: fármacos que, en estudios con animales y con humanos, han presentado evidencias de teratogenicidad sobre el feto y cuyo uso en mujeres embarazadas representa un riesgo superior al posible beneficio. También entran en esta categoría aquellas drogas contraindicadas en mujeres embarazadas o con intenciones de estarlo(10).

Después de verificar qué medicamento puede ser usado en la mujer embarazada, se debe considerar que en ese período ocurren cambios fisiológicos que alteran la farmacocinética del medicamento escogido.

Los cambios farmacocinéticos que se suceden en el embarazo son:

- Absorción: puede observarse disminución de la velocidad de vaciado gástrico y de la motilidad intestinal como resultado del desplazamiento físico por el alargamiento del útero, lo que afecta la biodisponibilidad de algunos medicamentos.
- Distribución: se observan variaciones en la concentración plasmática de proteínas, además de cambios importantes en los volúmenes intra y extravasculares, lo que puede producir alteraciones en la concentración de droga libre en sangre.
- Metabolismo: ocurren alteraciones metabólicas, con aumento de la actividad hepática en la madre, el feto y la placenta.
- Excreción: es frecuente observar un incremento del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular, alterando la depuración de los medicamentos, en comparación con adultos que no presentan esta condición.

En general, los niveles de fármacos administrados a las pacientes embarazadas tienden a ser más bajos en últimos períodos de gestación. Estos efectos han sido ampliamente descritos en medicamentos como aminoglicósidos y ampicilina. Existen otros fármacos que no parecen ser afectados por esta condición, como la clindamicina y el trimetoprin-sulfametoxazol.

En todos los grupos humanos descritos el farmacéutico puede desempeñar un papel importante, brindando asesoría e información sobre el uso correcto de los medicamentos, tanto a los pacientes como al resto del equipo multidisciplinario de salud(10).

6. Problemas relacionados con los medicamentos

1990 fue considerado el año de la concepción de los Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM). Era una idea que existía hace varios años, pero fue sólo en ese momento cuando, gracias al trabajo de Strand y cols., se realizó el primer desarrollo conceptual, traducido luego al español en 1999. Según ellos, un PRM es una “experiencia indeseable del paciente que involucra a la terapia farmacológica y que interfiere real o potencialmente con los resultados deseados por el paciente”. Además, establece que para que un suceso sea calificado de PRM debería reunir dos condiciones:

- Que el paciente experimente o sea posible que experimente una enfermedad o sintomatología.
- Que esa patología tenga relación confirmada o sospechada con la farmacoterapia(11).

La detección y resolución de los PRM se encuentran dentro del marco de la atención farmacéutica, la que, según Hepler y Strand, puede definirse como: “...un compromiso que asume el farmacéutico al asistir al paciente frente a las necesidades de educación sanitaria, asociada a la farmacoterapia y uso racional del medicamento, en los aspectos de efectividad, seguridad, accesibilidad y cumplimiento de los tratamientos farmacológicos, documentando su intervención, trabajando en cooperación con los demás profesionales de la salud, con el fin de mejorar la salud y la calidad de vida”(11).

Los PRM pueden clasificarse en diversas categorías, lo cual puede ser un proceso enriquecedor por diversas razones:

- Estas categorías ayudan a aclarar y delimitar las responsabilidades del farmacéutico en un sistema de prestación de asistencia sanitaria en equipo.
- La clasificación de los PRM puede ser el centro del desarrollo de un proceso sistemático, mediante el cual el farmacéutico contribuye de manera significativa a desarrollar una evolución positiva global de los pacientes.
- Un proceso sistemático no sólo es útil al farmacéutico para conseguir un buen resultado en un paciente concreto, sino también para facilitar el desarrollo de una base de datos nacional e internacional sobre PRM(12-14).

Sin embargo, existen varias clasificaciones de PRM, lo cual dificulta la extrapolación epidemiológica de los resultados(15). La clasificación original de Strand y col. incluye los problemas de indicación, efectividad, seguridad y cumplimiento. La propuesta por el *Peters Institute of Pharmaceutical Care* de la Universidad de Minnesota(15) también incluye las mismas cuatro categorías de PRM, al igual que el Colegio de Farmacéuticos de Buenos Aires. Cada una de estas categorías tiene a su vez subcategorías.

Los PRM de indicación están relacionados con el uso de medicamentos que no se necesitan, bien porque no haya problemas de salud que justifiquen su uso, porque sea una duplicidad innecesaria o porque existe una alternativa no farmacológica más apropiada. En esta categoría también se agrupan los problemas de salud que aún no han sido tratados y que pueden requerir tratamiento farmacológico nuevo, o aquellos en los que la falta de respuesta de un paciente se debe, a juicio del farmacéutico, a que es necesario añadir un medicamento adicional al ya existente(15-17).

Los PRM de efectividad se refieren a aquellos en los que se piensa que el medicamento no es efectivo, o bien a casos en los que la dosificación es insuficiente pero el fármaco es correcto(16). Significa que el tratamiento puede no alcanzar los objetivos terapéuticos para los cuales fue prescrito(18).

Los PRM de seguridad pueden manifestarse si el paciente presenta o tiene riesgo de presentar un problema de salud debido a una reacción adversa, o por ser tratado con dosis excesivas del medicamento correcto (toxicidad sistémica o local)(17).

Los PRM de cumplimiento de la farmacoterapia o adherencia se refieren a aquellos cuya solución al problema de salud es cumplir el tratamiento como se prescribió. En función de esto se evalúa el grado de cumplimiento de la farmacoterapia, tomando en cuenta la frecuencia real de administración, incidencia de olvidos, disponibilidad del producto o decisión de suspender el tratamiento por parte del paciente. Con esta categoría trata de entenderse la actitud del paciente hacia los medicamentos, algo clave para dar respuesta a los problemas farmacoterapéuticos que se producen en la sociedad actual(12,15).

En los países desarrollados que ejercen la práctica de la atención farmacéutica pocos autores incluyen dentro de los PRM a los problemas relacionados con el cumplimiento. En España, algunos autores como Jiménez y Machuca los consideran importantes y los incluyen dentro de su clasificación(14,16). También en Argentina, el Colegio de Farmacéuticos de Buenos Aires(12). En los países en vías de desarrollo, la no disponibilidad del medicamento puede ser considerada como un PRM de cumplimiento, sobre todo en las patologías crónicas donde el incumplimiento de los medicamentos puede ocasionar un resultado negativo a la medicación(12).

Sólo pueden resolverse o prevenirse los PRM cuando se identifica la causa del problema, lo cual permite clasificarlos. Al identificar la causa, el farmacéutico y el paciente pueden elaborar en forma razonada un plan de asistencia que resuelva los PRM y, de esta manera, obtener el máximo beneficio posible del tratamiento farmacológico.

Adicionalmente, algunos autores han considerado imprescindible incluir una clasificación de intervenciones. La intervención vinculada con cada uno de los PRM está abocada a la búsqueda de la mejor solución del pro-

blema. Ésta puede ser implementada por el mismo farmacéutico o con la participación del médico, enfermera o familiar del paciente.

7. Identificación sistemática de resultados clínicos negativos de la farmacoterapia

En 2007, en el Tercer Consenso de Granada, surge como nuevo término el de “Resultados Negativos asociados a la Medicación” (RNM), definido como “resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos”(15).

Este nuevo concepto ha causado mucha controversia y son escasas las publicaciones al respecto. Lo cierto es que el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada, a través de su Tercer Consenso sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM), propone y acepta ambas definiciones(15).

Para la resolución de ambos es necesario el seguimiento farmacoterapéutico. En España, el Consenso de Atención Farmacéutica auspiciado por el Ministerio de Sanidad y Consumo define seguimiento farmacoterapéutico como “...la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos, mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con la medicación (PRM), de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del equipo de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente, diferenciándolo del concepto de Atención Farmacéutica, que engloba todas las actuaciones profesionales del farmacéutico”(19).

La identificación sistemática de los RNM permite clasificarlos y facilita el proceso de análisis y resolución de los mismos.

8. El acceso a los medicamentos y a la salud de los grupos sociales desfavorecidos

El derecho a la salud es un derecho fundamental del ser humano que debe ser garantizado por todos los estados y el medicamento es un insumo básico para la atención de la salud de la población. No obstante, un amplio sector de la población latinoamericana no tiene —o sólo cuenta con un escaso— acceso a los medicamentos, lo cual se convierte en un problema con connotaciones sociales, políticas y éticas. Tal situación se agrava cuando se observa que en estos países en vías de desarrollo hay un repunte de enfermedades, transmisibles y no transmisibles.

Los gobiernos de la región unen esfuerzos y trabajan conjuntamente con la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), entre otras organizaciones, en la formulación de estrategias y campañas que permitan mejorar el acceso a los medicamentos.

La OPS ha incorporado el acceso a medicamentos como un elemento importante de trabajo, basándose en tres áreas estratégicas:

- Desarrollo de políticas farmacéuticas en la región y promoción de políticas de genéricos.
- Desarrollo de estrategias de contención de costos.
- Fortalecimiento del sistema de suministro de medicamentos(20).

Entre las estrategias formuladas por la OMS se encuentra un programa de medicamentos esenciales, que consiste en una lista modelo con una relación costo/beneficio óptima, especialmente útil para los países con limitados recursos, ya que les permite establecer prioridades. Este programa ha sido adoptado por 156 países y abarca en este momento más de 300 fármacos.

Sin embargo, la puesta en práctica de las estrategias señaladas es compleja; el gasto del sector salud en estos países es creciente y muchas veces pasan por alto estas propuestas.

En Venezuela existe una Ley de Medicamentos que establece en su artículo 1º: "...asegurar la disponibilidad de medicamentos eficaces, seguros y de calidad, así como su accesibilidad y uso racional a todos los sectores de la población, en el marco de una política nacional de salud". Y posee un párrafo único en su artículo 2º que reza: "El Estado podrá regular los precios de los medicamentos, cuando sea necesario, con el fin de atender los requerimientos de los sectores sociales de bajos ingresos"(21).

No obstante, no existe un acceso eficiente a los medicamentos; todo lo contrario, a este problema se ha sumado la escasez de varios productos, lo cual ha ocurrido en forma paulatina y creciente. La principal causa es la existencia de un control de cambio para obtener la divisa extranjera, con una serie de trabas burocráticas, lo cual causa retrasos en la importación de los productos terminados o de la materia prima utilizada en su fabricación.

A la falta de medicamentos se suma el aumento sistemático de los precios. El 33% de los productos tienen precios congelados desde hace más de cinco años y los que tienen precios liberados sufren un alza continua.

En Venezuela, un alto porcentaje de los medicamentos son costeados por los pacientes. La seguridad social está básicamente en manos del Instituto Venezolano de Seguros Sociales (IVSS), un sistema de seguros obligatorios que recibe aportes de los trabajadores, los empleadores y el sector público. Cubre más del 60% de la población, pero ha mostrado profundas limitaciones en la red de atención de salud. En los diversos hospitales y ambulatorios adscritos al IVSS la falta de medicamentos es evidente y notoria. Tratamientos con antibióticos o terapias prolongadas con costos elevados no pueden ser adquiridos por la población de escasos recursos.

Asimismo, tratamientos para pacientes oncológicos y otros especiales de alto costo son suministrados por el IVSS a través de programas especiales, que sin embargo presentan también fallas de medicamentos. El papel del Estado en la seguridad social, específicamente en el sector salud, ha mostrado deficiencias y lentitud para corregir las mismas.

Actualmente, el gobierno venezolano desarrolla, a través del Ministerio de Salud, un programa social denominado “Barrio Adentro” que intenta dar asistencia en salud a los sectores más desfavorecidos. Este programa ha mejorado el acceso a la salud de la población más desfavorecida, pero no ha fortalecido el acceso al medicamento.

En virtud de lo anterior se ha desarrollado la red de boticas populares, que consiste en un programa social de dispensación de medicamentos esenciales subsidiado por el gobierno nacional para ofrecer a la población el acceso a los medicamentos con un 85% de descuento respecto del precio de venta al público. El programa maneja una lista cerrada de 90 principios activos en 128 presentaciones(22).

Aun cuando el Estado venezolano ha implementado diversos programas sociales para mejorar el acceso al medicamento, estos no han sido suficientes y el problema subsiste con las consecuencias negativas que ello conlleva.

9. La farmacia como establecimiento de salud que fomenta las desigualdades sociales

El farmacéutico, como miembro integrante del equipo multidisciplinario de salud, tiene responsabilidad en el cuidado del paciente. Para ello debe aportar sus conocimientos, colaborar con el equipo médico y resolver los problemas relacionados con los medicamentos. También es importante la actitud del farmacéutico frente a los pacientes.

En ocasiones, sin embargo, el farmacéutico se desliga del rol de profesional de la salud y la farmacia pierde su calidad de establecimiento de salud. El medicamento pasa a ser un bien económico más que uno de salud y tal situación puede fomentar las desigualdades sociales(23,24). Esto es más visible cuando observamos que en diversos países de Latinoamérica la seguridad social no llega a las oficinas de farmacia y el paciente debe desembolsar dinero para la adquisición de sus medicamentos. Cuando la

farmacia no es concebida como un establecimiento de salud, los intereses comerciales pueden sobreponerse a los colectivos y fomentar aún más las desigualdades sociales.

Las desigualdades en salud pueden reducirse si se aplican las intervenciones y políticas públicas, sanitarias y sociales adecuadas(25). Para ser concebida como un establecimiento de salud la farmacia debe contar con una legislación que la establezca como tal y la incorpore al sistema público nacional de salud. Es importante además sensibilizar al profesional farmacéutico sobre la necesidad de promover cambios en las farmacias, ya que ellas son parte integrante de los servicios de salud y deben cumplir un rol social.

Asistimos actualmente a una nueva visión del papel del farmacéutico en las oficinas de farmacia, mediante el desarrollo de la atención farmacéutica. Esta nueva filosofía, que se está incorporando en los países latinoamericanos, permitirá al farmacéutico transformar la oficina de farmacia en un establecimiento de salud, colocando sus conocimientos al servicio de la comunidad.

10. Aspectos bioéticos de la decisión terapéutica

La medicina contemporánea ha presumido de ser una medicina científica. Por lo tanto, trata de ser lo más objetiva posible y se apoya fuertemente en lo tecnológico. La medicina racional seguirá rigiendo el pensamiento médico mundial para beneficio incluso de la industria farmacéutica, que verá asegurada la difusión y venta de aquellos productos que demuestren ser eficientes hasta que sean reemplazados por otros con mejores evidencias y así sucesivamente. Muchos de los conocimientos adquiridos por ensayos controlados de doble ciego devienen obsoletos cuando nuevos agentes terapéuticos o diagnósticos demuestran mejores resultados(26,27).

El conocimiento científico en vastas áreas de la medicina es apenas tenue, equívoco o totalmente ausente, como gran parte de la patología psiquiátrica, degenerativa, inflamatoria, neoplásica, tóxica, etc. La medicina real-

mente científica está lejos de ser la dominante, aunque puede basarse entre tanto en el conocimiento estadístico.

La medicina basada en evidencia puede ser útil para una toma de decisiones informada en la práctica médica, pero no siempre está basada en conocimientos científicos, sino generalmente en información epidemiológica, cuyo valor es relativo. La evidencia disponible en el ámbito curativo puede no ser ostensible en algunos casos individuales. Por lo tanto, todo esfuerzo por evaluar la práctica médica, tanto en acciones diagnóstico-terapéuticas como en preventivo-promocionales, no sólo es encomiable sino absolutamente necesario(26).

Las nuevas corrientes y la medicina basada en evidencia tampoco deben desairar e impugnar las terapéuticas informales o alternativas, llámense fitoterapia, homeopatía, acupuntura, quiropráctica, entre otras, cuyas pretensiones curativas son potencialmente valoradas por los métodos científicos o epidemiológicos(28).

Decir que la medicina debe ser científica es la calificación más correcta y la que más se ajusta a la realidad. Además, hay que tener en cuenta su carácter humanístico y la obligación del médico, farmacéutico y demás profesionales de la salud de ofrecer lo mejor a sus pacientes. No se puede separar del imperativo ético de basar las decisiones en la evidencia existente —o de buscarla cuando no se dispone de ella—, para respetar y llevar a la práctica los valores de la bioética: la no-maleficencia, la beneficencia, la equidad y la autonomía(29).

11. Medicina basada en la evidencia

La comprobación de variaciones inaceptables en la farmacoterapia y que sólo una minoría de las intervenciones médicas de uso diario estaban apoyadas en estudios científicos fiables llevó a un grupo de médicos radicados en la Universidad de McMaster, Canadá, en los años 80, a iniciar un nuevo movimiento dentro de la enseñanza y práctica de la medicina, que

denominaron “medicina basada en la evidencia”. Aunque el concepto no es nuevo, este acontecimiento surge ligado a la introducción de la estadística y el método epidemiológico en la práctica médica, el desarrollo de herramientas que permiten la revisión sistemática de la literatura científica y de pruebas procedentes de la investigación y de la información clínica derivada de observaciones no sistemáticas, como forma de graduar su utilidad y validez(26,30,31).

La situación de los últimos años del siglo XX hizo posible la medicina basada en la evidencia: el desarrollo metodológico caracterizado por el uso generalizado de los ensayos clínicos, la implantación de técnicas de síntesis cuantitativa, especialmente el metaanálisis y la revisión sistemática de la literatura. Los avances conseguidos en la segunda mitad del siglo pasado, a través de la epidemiología clínica y la bioestadística, junto a una disponibilidad de medios sin precedentes, han facilitado una enorme generación de conocimientos y la publicación de una cantidad ingente de estudios(26).

Su utilización consiste en el uso consciente, explícito y juicioso de las mejores pruebas disponibles en la toma de decisiones sobre la atención integral de cada paciente. El foco es el paciente, no sólo su enfermedad o proceso, por lo que desde la realización de un diagnóstico efectivo y eficiente hasta la elección de la mejor opción terapéutica es preciso identificar y considerar sus derechos, sus principios y sus preferencias(26,31).

El continuo desarrollo de innovaciones promete constantemente una atención sanitaria más efectiva y segura. Se publican más de 10.000 ensayos clínicos randomizados cada año. Sin embargo, existe una enorme cantidad de conocimientos que no se aplican o utilizan, numerosas innovaciones contrastadas con rigor que se diseminan muy lentamente, de forma que los avances no están limitados por el ritmo de los descubrimientos, sino más bien por el de su implantación, con la consiguiente repercusión en la calidad de la asistencia(27,32).

Otra reflexión importante sobre la calidad de la asistencia se refiere a las variaciones en la práctica médica. Su importancia deriva de que pueden ser reflejo de algunos problemas (incertidumbre, ignorancia, problemas organizativos, uso inadecuado de recursos), cuyo abordaje redundaría en una mejora de esta calidad(33,34).

Actualmente, prevalece la opinión que sólo alrededor del 20% de las intervenciones médicas corrientemente usadas en la atención de los pacientes se apoya en evidencias más o menos válidas. Sin embargo, en los hospitales docentes de la Universidad de Oxford este porcentaje ya ha alcanzado la pasmosa cifra de poco más del 80%, no reproducida en ninguna otra parte del mundo, hasta donde se sabe. En la Universidad de John Hopkins, un estudio reveló que la aplicación de medidas específicas supuestamente evidentes era responsable del 10 al 20% de los beneficios alcanzados, que el efecto placebo lo era del 20 al 40% de ellos y que razones “misteriosas” lo eran del 40 al 70% de los mismos(32,35).

Otro estudio, esta vez efectuado en Inglaterra, sobre la intención terapéutica de las recetas preescritas durante la misma década, mostró que tal intención era definitivamente curativa sólo en el 10% de casos, probablemente curativa en el 23%, posiblemente curativa en el 27%, que sólo tenía la esperanza de lograr buenos resultados en el 28% y características de placebo en el 9%. Estos estudios demostraron que sólo una minoría de las intervenciones médicas estaba respaldada por conocimientos reales o aparentemente valederos(32,35).

La utilización de la evidencia no sólo supone la determinación de qué evidencia es necesaria para tomar una decisión, sino que implica también la determinación de la validez interna y externa de las fuentes individuales de la evidencia, dando prioridad a unas y otras. Los factores internos y externos del contexto no sólo influyen y afectan lo que constituye propiamente la evidencia, sino también a la forma como las personas e instituciones la utilizan para justificar sus decisiones(26,29).

Sin embargo, esta aproximación clásica –aunque todavía muy practicada– no es adecuada. Generalizar a partir de la experiencia no sistematizada, propia o ajena, y obtenida con un número limitado de casos puede resultar peligroso e inducir con frecuencia a errores. Los libros de texto están a menudo desfasados, especialmente en países que hacen la traducción del idioma inglés y, al igual que las revisiones narrativas publicadas en revistas médicas, son con frecuencia ineficaces para solucionar problemas clínicos concretos(26,29).

Los modelos existentes para la medicina basada en la evidencia no pueden adaptarse a las características del contexto de ambientes más amplios y complejos, como los de decisiones de política sanitaria. Las características de un sistema sanitario, incluyendo el grado de financiamiento público y/o privado del mismo, y el grado de centralización o descentralización limitan las alternativas y las decisiones posibles. La calidad de la evidencia científica disponible es sólo uno de los varios factores que cabe considerar en la toma de decisiones. El marco conceptual definido trata de corregir el sesgo de esta discusión, sugiriendo que la evidencia y el contexto son componentes integrales de una decisión adecuada basada en la evidencia(29,35).

Pero su implementación práctica no es una tarea sencilla. Se requiere experiencia clínica y algunas habilidades que permitan realizar búsquedas bibliográficas y aplicar reglas formales para evaluar la literatura, con el objetivo de afrontar el desafío de actualización profesional y resolver dudas e interrogantes. Se trata de adaptar la práctica clínica al estado del arte, aplicando los resultados del conocimiento obtenido a través de una investigación sistemática, con utilidad para resolver hallazgos clínicos, etiología, diagnóstico, pronóstico, tratamiento y prevención(35).

Los pacientes y usuarios están actualmente mejor informados, reclaman una asistencia de calidad, más participación en la toma de decisiones y que se tengan en cuenta sus preferencias y valores. Sin embargo, la buena investigación es necesaria pero no suficiente para mejorar la práctica clíni-

ca. La medicina basada en la evidencia es una respuesta a las necesidades y demandas de mejora de la calidad de la atención, pretende disminuir el tiempo transcurrido entre los descubrimientos y su implementación y promover la competencia profesional, optimizando el tiempo que los profesionales requieren para mantener su práctica al día. Su estrategia se fundamenta en el aprendizaje de una metodología, la búsqueda y aplicación de información científica y protocolos y guías desarrollados por otros(26,29,35).

12. Responsabilidad legal por error y mala praxis médica y farmacéutica

Los juicios por mala praxis se inician en forma indiscriminada y lo más preocupante es que no hay una etapa previa donde se analice por un comité de expertos (abogados especialistas en el tema y médicos) si el caso en cuestión es una verdadera mala praxis o es un resultado diferente del esperado, aunque se hayan hecho bien las cosas(36-39).

Posibles causas de mala praxis médica y farmacéutica relacionada con farmacoterapia son los errores de medicación y los acontecimientos adversos a medicamentos (AAM), que se generan por el uso inapropiado de fármacos y que pueden potencialmente causar daños o discapacidades a los pacientes. Los estudios realizados en adultos hospitalizados indican unas cifras cercanas al 4% de AAM (de los cuales el 70% serían evitables), generando severas secuelas y disminuciones de los recursos disponibles(36).

Un estudio en pacientes pediátricos, en edades que abarcan desde neonatos hasta la adolescencia, concluye que en las distintas unidades estudiadas las tasas de errores (5,5-6,1% de las prescripciones) y AAM fueron similares, demostrando una mayor incidencia de potenciales AAM en las unidades de neonatología intensiva (2,8 versus 0,44-0,77% de prescripciones). El error de medicación y potencial AAM más frecuente se genera en el momento de la prescripción de la dosis (28%), seguida de la vía de administración, siendo la transcripción de las órdenes médicas (79%) el paso

en el que más frecuentemente se produce. Los fármacos que se encuentran con mayor frecuencia involucrados son aquellos que precisan cálculos para su dosificación, como los antibióticos, sedantes y fluidos/electrolitos. Las vías de administración donde se concentran la mayoría de los eventos son la parenteral y la oral(37).

Cuando se comparan con estudios previos en pacientes adultos se encuentran cifras similares, salvo en la incidencia de potenciales AAM que son tres veces más frecuentes en pacientes pediátricos (1,1 versus 0,35%; $p<0,001$), de ahí la importancia de prevenirlos. El origen de los errores en la medicación se centra en el factor humano más que en los problemas de la organización sanitaria. El fallo humano se ve propiciado por individualismos en detrimento del trabajo en equipo, ambientes negativos y estresantes psicológicamente, fatiga acumulada y ansiedad, factores que deben ser contemplados en la estrategia de prevención de los AAM(38,39).

Diferentes estrategias han sido descritas para la prevención de los errores en la medicación. Entre ellas, las dos con mayor impacto en su reducción son la prescripción informatizada (64 y 81% de reducción de errores) y la participación en sesiones clínicas y monitorización por parte de un farmacólogo clínico (reducción del 66% de los AAM previsibles). Ambas estrategias han sido evaluadas en pacientes pediátricos y hacen pensar que sería de gran utilidad su implementación, por la reducción respectiva del 93% y 94% de los potenciales AAM. Dadas las especiales circunstancias físicas de los pacientes pediátricos y la elevada incidencia de errores en su medicación, es necesaria la incorporación de estrategias para su reducción dentro de los planes de mejora continua de la calidad en las distintas unidades clínicas(38-40).

13. Efectos simbólicos de los medicamentos

La medicina científica necesita una explicación fisiopatológica concreta antes de actuar. Posteriormente, la interacción entre un fármaco y su receptor intentará suplir una función fisiológica deficiente o suprimir una que

esté hiperestimulada, procurando ser lo más sensible y específico posible. Finalmente, se trata de regular la homeostasis, actuando sobre unos de los puntos del equilibrio de la forma más eficaz y segura posible. Esa especificidad y seguridad, sin embargo, no se alcanza siempre, y en ocasiones las influencias farmacológicas son bastantes burdas, bien porque no se conozca el mecanismo con suficiente profundidad o porque, conociéndolo, no se consigue actuar con adecuada “delicadeza”. De todas formas, es también patrimonio de la medicina científico-técnica de finales del milenio la pretensión de regular —o colaborar con— la “homeostasis”, el equilibrio interno de las funciones corporales y psicológicas. El énfasis en los hábitos de vida saludables, la dieta como remedio terapéutico bien identificado o la psicoterapia son todos avances de este tipo de medicina actual(41-45).

La acción farmacológica/terapéutica no se limita a la acción directa sobre un receptor ni a la “estimulación de las defensas del organismo”. Responde a las expectativas, actitudes y experiencias del paciente y del sanador, y cobra efectos imaginarios, simbólicos y reales.

En el efecto imaginario, el medicamento se instala por significación, por lo que cada uno espera de él según la fantasía que tiene sobre sus efectos. Así, el Yo puede ser reforzado en su autonomía o bien disminuido por cierta dependencia, pero de lo que se trata es de los efectos de la significación fálica de los medicamentos: el que calma, el que excluye, causa abstinencia, proveedor de la recuperación fálica o, por el contrario, provoca efectos de desvalimiento y castración(41-45).

Es con relación a la transferencia que la medicación ha sido teorizada en psicoanálisis como un don, como algo que alguien otorga. El Otro es el intérprete de esa demanda por ser precisamente el que decide acerca de ella. En tanto opera la falta es que se instala el circuito de la demanda, demanda de ese objeto (remedio) o demanda de dejar ese objeto en tanto priva de algo. Por ejemplo, se demanda el objeto de tomar hormonas para paliar los efectos negativos de la menopausia; o bien, se demanda dejar de tomar medicamentos antiepilépticos en tanto no permiten la erección(43-45).

Así también, el medicamento se articula con lo simbólico por lo significativo de su nombre. La existencia de dos modos de designación del remedio, el del compuesto químico y el del apelativo comercial, producen dos formas distintas en sus efectos: una opera en el nivel de la fantasía y la otra en relación con la realidad orgánica de acción de la droga.

Un aspecto adicional es que el remedio es inseparable de la cultura del Otro. El remedio primitivo estaba intrincado en las redes simbólicas del Otro; el actual está más vinculado con el saber de su prescripción y de aquellos que lo fabrican. No es sino por lo que entraña su incontestable poder, su experimentación y exigencia que se han creado comités de ética en investigación y comités de bioética para reglamentar y diferenciar las acciones de la investigación y prescripción médica humanizada de la acción de la sustancia en sí(44,45).

El modelo explicativo de la acción curativa de un producto o una intervención para el paciente acaba reposando en tres aspectos conformadores: la experiencia, la creencia y la *magia*. En la experiencia se infiere que lo que funcionó en mí anteriormente, o lo que ha funcionado en otros con características similares, me vendrá bien. La información sobre la experiencia puede ser personal o proveniente de la cercanía familiar. La constatación de un resultado como desaparición o mejoría de síntomas y el acuerdo social son factores determinantes. Pero también la creencia juega un papel esencial. La creencia o confianza en quien promociona el remedio, en el sanador, en sus conocimientos generales y en sus buenas intenciones dan un valor real a la medida terapéutica “prescrita”(41,43-45).

La magia también ocupa una función importante. Un ejemplo es la expresión, utilizada por muchos pacientes, “redistribución de energías”, presentando poca diferencia entre la explicación de los mecanismos de la acción curativa de las pócimas medievales –“ojo de búho y cola de lagartija”– y la acción de los “inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina” en la mayor parte de los pacientes que acudían entonces al brujo y ahora a un sofisticado centro de salud(41,43-45).

En otras palabras, el medicamento está íntimamente ligado a la definición de sus reglas de uso y, por eso, es de suma importancia asumir una posición ética. No debemos limitarnos a decir que el efecto real del medicamento se debe a la mera acción de la sustancia. Eso sólo sería lo real en el sentido de la química. El efecto real del medicamento es un efecto fuera de sentido, es decir, por fuera de lo simbólico, está más allá del goce fálico y más allá de la palabra. El efecto real del medicamento es el “retorno de lo real” en el sujeto(42,43-48).

Estos sistemas cognitivos se refieren a la visión de mundo del grupo de referencia: cómo perciben, interpretan y entienden la realidad, especialmente la aparición de la enfermedad y la desgracia. En algunas sociedades esta visión de mundo es más racionalista; en otras, más mística. En ambos casos, la perspectiva salud/enfermedad es parte de su visión más amplia sobre cómo funciona el mundo, o cómo las cosas se relacionan unas con otras.

Otro aspecto importante del efecto placebo es la dependencia “emocional” de los miembros de la sociedad respecto de personajes prominentes, como es el caso de sanadores y médicos.

Por eso, usar racionalmente los fármacos supone dar explicaciones y recibirlas, intercambiando las evidencias subjetivas. De esta manera, el concepto de uso racional sale del campo de las evidencias privadas, para situarse en el de la “búsqueda apasionada de la evidencias universales”(41,43-45).

Empleo de nocebos y placebos en la terapéutica

El placebo es una herramienta terapéutica conocida desde la antigüedad, cuyo uso se realiza en la práctica y en la investigación clínica, pero su efecto, su utilidad y su indicación siguen siendo temas controvertidos(41). Tanto las sustancias inertes como activas pueden producir un efecto, originando respuestas que van más allá de las esperadas para ese producto. Estas observaciones clínicas de las consecuencias de la administración de

un placebo comprenden el total de efectos inesperados observados luego de la administración del mismo y constituyen el denominado efecto placebo(41,42).

Como investigadores, el farmacéutico y el médico actúan para generar conocimiento científico y beneficiar a futuros pacientes. Como clínicos en ejercicio, los contratos y la responsabilidad de atender requieren un compromiso en favor de los actuales pacientes. Ambos roles pretenden beneficiar a los enfermos(42).

La investigación en seres humanos es tan importante como moralmente peligrosa para la sociedad, porque los sujetos están expuestos a algún riesgo para promover el avance de la ciencia. La investigación éticamente justificada debe satisfacer varias condiciones: una expectativa razonable de que la investigación generará el conocimiento que se busca; un balance favorable de beneficios para el sujeto y para la sociedad por encima de los riesgos a los que el sujeto se expone; una selección equitativa de los sujetos, y la justificación sobre la necesidad de emplear seres humanos(42).

En el ámbito de la investigación biomédica, el uso de placebo está restringido a la prueba de un nuevo fármaco o procedimiento terapéutico con el fin de determinar su eficacia, esto es, si sirve o no para una determinada indicación o, en caso de los medicamentos, si es mejor o no con nuevas vías de administración (oral, parenteral, subcutánea, etc.), comparándose los grupos experimentales y los de control con los resultados obtenidos por este último con un placebo(31,43-45).

Los sujetos de investigación deben cumplir con determinados criterios de inclusión. Luego, debe ser explicado el procedimiento, los riesgos que conlleva y los objetivos de la investigación, para que dichos individuos puedan tomar la decisión de formar parte del grupo de investigación, lo que se ve expresado en el consentimiento informado. En este punto, los investigadores deben asignar al azar los grupos experimental y de control, con el fin de realizar el estudio en condiciones ciegas, que pueden ser tanto

“ciego simple” —el sujeto no sabe si quedó en el grupo que recibirá placebo (control) o en el que tomará el tratamiento en investigación (experimental)— como “doble ciego” —ni el sujeto ni el investigador conocen el grupo en el cual fueron asignados los participantes(42,43).

Los datos obtenidos deben someterse a procedimientos estadísticos validados en los que se acepta generalmente como significativa una diferencia mayor del 5%, esto es, la probabilidad de que el azar explique la diferencia menor del 0,05, por lo que es más significativo en la medida en que la muestra sea más grande. También la diferencia debe ser clínicamente relevante.

La respuesta al placebo puede ser el mayor componente de diversos tratamientos, como tratamiento para el dolor o la depresión. La creencia en la naturaleza beneficiosa del tratamiento es la verdadera clave del componente del placebo, y se puede consolidar por factores como la interacción con los facultativos y el impacto sensorial del tratamiento(42,43).

Por otra parte, la creencia negativa puede generar un efecto “nocebo”, que puede explicar enfermedades psicogénicas (aparición de dispepsias, por ejemplo). Entender los efectos placebo y nocebo es importante para los facultativos de diversas disciplinas: desde la cirugía hasta la clínica. El conocimiento de los verdaderos efectos del placebo puede constituir una de las revoluciones más grandes en la medicina moderna(42-44).

Existen varios dilemas con relación al uso de placebos en investigación biomédica. Para De Abajo y Gracia el problema ético fundamental se plantea así: “¿Se puede someter a un hombre a riesgos notables, mortales quizá, con el simple propósito de aumentar nuestro conocimiento sobre algo?”. Según los mismos autores, en Alejandría, en el siglo I d.C. se utilizaba a los condenados a muerte para fines experimentales; Bernard sólo justificaba la experimentación en animales y en cadáveres y sir William Osler la defiende siempre y cuando los sujetos acepten voluntariamente una vez sean informados de los riesgos que puedan correr(43).

Actualmente, los referentes de esta discusión pueden encontrarse en el Informe Belmont y en la primera edición del libro “Principios de ética biomédica”, de Beauchamp y Childress, convertido ya en un clásico contemporáneo(45-46).

Además, no se deben emplear en los estudios clínicos medicamentos de eficacia ya comprobada contra placebo o medir la validez del medicamento sin compararlo (aleatoriamente) con un producto similar con el fin de determinar cuál es el superior, porque a menudo las situaciones no tendrían justificación ética. Se deben respetar los aspectos culturales, étnicos y la legislación que rige en cada país.

En Latinoamérica, un estudio realizado por el Programa Regional de Bioética OPS-OMS mostró una ausencia total de normativas y de comités de ética en diez países de la región (48% de la muestra), mientras que en seis (29%) no se cumplía el requisito de la evaluación de protocolos de investigación(47).

Hay otros dilemas éticos que se presentan en investigaciones originales. Por ejemplo, que el investigador piense que está suministrando un medicamento activo, cuando en realidad proporciona una sustancia sin el efecto terapéutico buscado, pero con el nombre genérico de lo que cree estar utilizando, dada la mala calidad y la ausencia de estudios de biodisponibilidad y de bioequivalencia en algunas copias de productos originales. Es decir, sin saberlo, podría estar enfrentando placebo contra placebo(44,48-51).

El uso del placebo debe ser cuidadosamente indicado cuando no existe un tratamiento alternativo, evitando provocar un riesgo adicional. Cada institución debe tener una reglamentación sobre el uso del placebo que cumpla con los criterios del Informe Belmont, de la Declaración de Helsinki y de las Buenas Prácticas Clínicas.

Referencias

1. *Diccionario de la Real Academia Española*. Sitio en Internet. Disponible en: <http://buscon.rae.es/draeI/>
2. Remington GA. *Investigación: ciencia y práctica de la farmacia*. Argentina: Médica Panamericana; 1995: 83-94.
3. Silva J. OPS/OMS, Informe del Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud. Planificación y Organización de los Servicios Geriátricos. Serie de Informes Técnicos, N° 546. En: *Inseguridades Sociales y Tercera Edad*. Expansiva, 2004. Sitio en Internet. Disponible en: http://www.expansiva.cl/en_foco/documentos/15092004125149.pdf
4. Mazón L, Villanueva J. Asistencia médica y social a los ancianos. Programa de actualización continua para el médico general. *Geriatría* 2005. Sitio en Internet. Disponible en: <http://www.drscope.com/pac/mg-2/7/index.htm>.
5. Evans W, Schentang J, Jusko W. *Applied Pharmacokinetics. Principles of Therapeutics Drug Monitoring*. 3ª Ed. USA: Applied Therapeutics 1992.
6. Rakel R. *Textbook of Family Medicine*. 7th ed. Cap 7: Care of the elderly. Rational drug prescribing. USA: Elsevier; 2007. Sitio en Internet. Disponible en: http://www.mdconsult.com/das/book/body/121650546-8/0/1481/78.html?tocnode=53391997&fromURL=78.html#4-u1.0-B978-1-4160-2467-5.50009-9--cesec41_211
7. Montero J, Herrera J. Atención farmacéutica en el paciente mayor. En: Herrera J. (Coord.) *Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica*. España: Elsevier; 2003: 381-400.
8. Atienza M, Buenestado C, Martínez J. Atención farmacéutica en pediatría. En: Herrera J. Coordinador. *Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica*. España: Elsevier; 2003: 363-371.
9. James Roberts J, Hedges J, Custalow C. *Clinical procedures in emergency medicine 4th edition*. Cap. 60: Drug and radation in pregnancy. USA: Elsevier; 2004. Sitio en Internet. Disponible en: http://www.mdconsult.com/das/book/body/121650546-5/807328768/1193/558.html#4-u1.0-B0-7216-9760-7..50064-1--cesec26_2933
10. Buenestado C, Atienza M, Martín B. Medicamentos en embarazo y lactancia. En: Herrera J. (Coord.) *Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica*. España: Elsevier; 2003: 343-362.

11. Cipolle R, Strand L, Morley P. *El ejercicio de la Atención Farmacéutica*. España: McGraw-Hill Interamericana; 2000: 12-121.
12. Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires. *Curso de Postgrado Atención Farmacéutica*. Argentina: 2005. Sitio en Internet. Disponible en: http://www.biosfera.org/educacion/adistancia/info_curso.php?curso=farmaceutica
13. Delfino A, Reyes C. *Diseño e implementación de un programa piloto de Atención Farmacéutica dirigido a pacientes geriátricos con enfermedades cardiovasculares en un hospital tipo IV*. (Tesis de Especialización). Venezuela: Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela; 2008.
14. Machuca M. Grupo de Investigación en Farmacoterapia y Atención Farmacéutica. *Nuevas perspectivas en seguimiento farmacoterapéutico*. 2006. Sitio en Internet. Disponible en: http://www.farmacoterapiasocial.es/local/stf_nuevas_perspectivas.pdf
15. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm* 2007; 48(1): 5-17.
16. Jiménez V, Font I, Climente M. *Problemas Farmacoterapéuticos. Guía para su prevención y resolución*. España: Editorial AFAHPE, Hospital Universitario Dr. Peset; 2003: 14-16.
17. Fernández-Llimos F, Faus M, Gastelurrutia M, Baena M, Martínez-Martínez F. Evolución del concepto de problemas relacionados con medicamentos: Resultados como el centro del nuevo paradigma. *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2005; 3(4): 167-188. Sitio en Internet. Disponible en: www.farmacare.com
18. Paura A, Gurisatti C. Introducción a la Atención Farmacéutica (Segunda Parte). *Curso de Atención Farmacéutica*. Módulo I. Argentina: Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires; 2005: 1-8.
19. Rodríguez M, Martín N. *Consenso sobre Atención Farmacéutica*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2001. Sitio en Internet. Disponible en: www.correofarmacaceutico.com/documentos/consatfar310504.pdf
20. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. *Acceso a medicamentos*. Sitio en Internet. Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/ad/th/s/ev/acceso.htm>
21. Ley del Medicamento. *Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela* N° 37.006, 3 de agosto de 2000.

22. Ministerio de Salud. *Boticas Populares*. 2006. Sitio en Internet. Disponible en: http://www.sefar.gob.ve/index_1/presentacion_boticas_p_1.htm
23. Borrell C, Pasarín MI. The study of social inequalities in health in Spain: where are we? *J Epidemiol Community Health* 1999; 53: 388-389.
24. Benach J, Daponte A, Borrell C, Artazcoz A, Fernández E. Las desigualdades en la salud y la calidad de vida en España. En: Navarro V. (Ed.) *El Estado de Bienestar en España*. Madrid: Tecnos; 2004.
25. Whitehead M, Dahlgren G. *Concepts and principles for tackling social inequities in health*. Levelling up (I). Copenhagen: World Health Organization; 2006.
26. Sackett DL, Rosenberg, WM, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-72.
27. Berwick DM. Disseminating innovations in health care. *JAMA* 2003; 289(15): 1969-1975.
28. Pérez VDP. Medicina basada en las evidencias. *Rev Soc Peru Med Interna* 2003; 16(1): 33-38.
29. Toledo RB, Asensio CC. Medicina basada en pruebas. *JANO (EMC)* 1997; LIII (1218): 71-72.
30. Gol FJM. Bienvenidos a la medicina basada en la evidencia. En: La medicina basada en la evidencia. Guías del usuario de la literatura médica. *JAMA* (edición española) 1997; 5-14.
31. Garg AX, Adhikari N, McDonald H, Rosas-Arellano MP, Devereaux PJ, Beyene J, Sam J, Haynes RB. Effects of Computerized Clinical Decision Support Systems on Practitioner Performance and Patient Outcomes. A systematic Review. *JAMA* 2005; 293: 1223-1238.
32. Grol R. Improving the quality of medical care: building bridges among professional pride, payer profit, and patient satisfaction. *JAMA*. 2001; 286(20): 2578-2585.
33. Lee TH. Eulogy for a quality measure. *N Engl J Med* 2007; 357(12):1175-1177.
34. Haynes RB. Of studies, syntheses, synopses, summaries, and systems: the "5S" evolution of information seiches for evidence-based healthcare. *Evid Based Med* 2006; 11(6): 162-164.

35. Browman G, Gómez de la Cámara A, Haynes B, Jadad A, Gabriel R. Herramientas para la práctica de la medicina basada en la evidencia (y II). Desarrollo de guías de práctica clínica basadas en la evidencia: de abajo-arriba. *Med Clin* 2001; 116(7): 267-270.
36. Brennan TA, Leape LL, Laird N, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalised patients: results from the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med* 1991; 324: 370-376.
37. Folli HL, Poole RL, Benitez WE, Russo JC. Medication error prevention by clinical pharmacists in two children's hospitals. *Pediatrics* 1987; 79: 718-722.
38. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, et al. A computer assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *N Engl J Med* 1998; 338: 232-238.
39. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drugs events in the intensive care unit. *JAMA* 1999; 282: 267-270.
40. Tempone Pérez SG. El placebo en la práctica y en la investigación clínica. *An Med Interna* 2007; 24(5): 249-252.
41. De Deyn PP, D'Hooge R. Placebos in clinical practice and research, *Journal of Medical Ethics* 1996; 22: 140-146.
42. Franco A. Dilemas éticos sobre el uso de placebo en investigación terapéutica *Revista Colombiana de Psiquiatría* 2003; 32(1): 93-107.
43. De Abajo F, Gracia D. Ética del uso de placebo en investigación clínica. *Investigación y Ciencia* 1997; 90.
44. Lapierre Y. Ethics and placebo. *J Psiq Neurosci* 1998; 23(1): 9-11.
45. Comisión Nacional del Congreso de los EEUU para la Protección de las Personas Objeto de la Experimentación Biomédica y de Conducta. *Informe Belmont*. Washington; 1978.
46. Beauchamp T, Childress J. *Principios de ética biomédica*. Barcelona: Masson; 1999.
47. Mainetti JA. Bioética de la experimentación humana: experiencia de la Escuela Latinoamericana de Bioética. En: Programa Regional de Bioética OPS-OMS. *Investigación en sujetos humanos: experiencia internacional*. Santiago de Chile: Programa Regional de Bioética; 1999.

48. Evans M. Justified Deception? the single blind placebo in drug research. *Journal of Medical Ethics* 2000; 26:188-193.
49. Flaherty P. Comisión Nacional de Bioética, USA. Un panel de los EEUU sugiere cómo regular los ensayos clínicos pagados por compañías americanas en el extranjero. *The Washington Post* 2001, apr. 30.
50. Baluja I. Bioética en ensayos clínicos. Su aplicación actual. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1988, 14(4): 340-346.
51. Bostrom H. Placebo-the forgotten drug. *Scand J Work Environ Health* 1997; 23 (Supl. 3): 53-57.

Ética y calidad en la preparación de medicamentos

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes, Helena Márcia de Oliveira Moraes Bernadino, Nadja Nara Rehem de Souza

1. Introducción

Las buenas prácticas en la preparación de los medicamentos establecen las orientaciones generales para aplicación en las operaciones de manipulación (evaluación farmacéutica, preparación de las fórmulas, control de calidad, conservación y transporte) de las preparaciones farmacéuticas, como también los criterios para la adquisición de insumos y productos para la salud utilizados en la manipulación para la utilización segura del paciente.

La discusión sobre los aspectos técnicos y éticos de la manipulación de medicamentos es esencial para una efectiva inspección, con el fin de garantizar al paciente la calidad del producto que será administrado y la vía de administración adecuada, de forma que las instalaciones privilegien la seguridad para el paciente por encima del lucro.

En este capítulo se trata lo relativo a la ética en la aplicación de las buenas prácticas en la farmacotécnica hospitalaria, con énfasis en las preparaciones estériles de la nutrición parenteral y citostático, preparación de formulaciones no estériles y uniformidad de dosis de medicamento en servicios de salud, obedeciendo a la legislación en vigor en Brasil y las recomendaciones para la gestión de calidad descritas en la ABNT NBR ISO 9001: 2000; Programa de Compromiso con la Calidad Hospitalar, CHQ, Fundación Nacional para Calidad, Organización Nacional de Acreditación, ONA, y *Joint Comission*.

2. Buenas prácticas en la preparación de los medicamentos alopáticos

2.1 *Terapia nutricional parenteral*

La nutrición parenteral (NP) total o parcial constituye parte de los cuidados de asistencia al paciente que está imposibilitado de recibir los nutrientes por el sistema digestivo en cantidad y calidad que atiendan las necesidades metabólicas. La NP es indicada en la profilaxis y en el tratamiento de la desnutrición aguda mediante suministro de energía y proteínas para prevenir el catabolismo proteico del paciente, en régimen hospitalario o domiciliar(1-4).

Según las necesidades calóricas del paciente y vía de acceso indicada por el médico, la nutrición parenteral puede ser administrada por la vena central o periférica.

La terapia nutricional parenteral exige el compromiso ético y la capacitación de un conjunto multiprofesional que otorgue garantía de su eficacia y seguridad. Este conjunto debe estar constituido por profesionales farmacéuticos, médicos, nutricionistas y enfermeros, psicólogos, microbiologistas, fisiatras y otros que puedan ofrecer atención más especializada al paciente(3,4).

La manipulación de la nutrición parenteral es un proceso que utiliza procedimientos diseñados y validados para garantizar la calidad, esterilidad y estabilidad fisicoquímica de la nutrición hasta su administración al paciente. Además de las actividades de supervisión en la manipulación de las formulaciones y control de calidad, el farmacéutico participa, con el conjunto multidisciplinar, del acompañamiento clínico del paciente(3-7).

El modelo internacional de calidad ABNT-NBR-ISO 9001:2000 (*International Organization for Standardization*) asegura la calidad de los sistemas y de los productos finales, promoviendo la gestión por procesos a través de la identificación y definición de los servicios en función de las necesidades de los clientes y de los procesos desarrollados(5).

Definidas las etapas del proceso, se determinan los puntos de evaluación según modelos de calidad establecidos para garantizar la calidad del proceso, con las cuales se pueden obtener los parámetros de evaluación.

2.1.1. Atribuciones y ética del farmacéutico en la preparación de nutrición parenteral

2.1.1.1. Adquisición de medicamentos, nutrientes y productos para la salud

Cada institución necesita establecer el modelo y el nivel de excelencia del proceso logístico, en especial de los insumos utilizados en la preparación de la nutrición parenteral, del entrenamiento de los profesionales para trabajar en cada etapa del proceso y de la documentación de los procedimientos específicos para esta farmacia hospitalaria, acordados con la realidad y misión institucional(3,4-12).

El profesional farmacéutico es el responsable por la evaluación de la prescripción, logística de medicamentos y productos para salud, así como del análisis de los equipos necesarios para la manipulación y administración de la terapia nutricional parenteral, siguiendo modelos de calidad y la legislación vigente(3,4-12).

2.1.1.2. Salud, higiene y vestuario de los funcionarios

La admisión de los funcionarios debe ser precedida por exámenes médicos, siendo obligatoria la realización de evaluaciones médicas periódicas a los funcionarios directamente involucrados en la manipulación de las soluciones parenterales, sobre la base del Control Médico de Salud Ocupacional(13).

Los funcionarios deben estar debidamente conscientes de los aspectos que no son permitidos como fumar, comer, beber, masticar o mantener plantas, alimentos, bebidas, cigarrillos y medicamentos personales en las áreas de manipulación(3,5,13).

Los procedimientos de higiene personal y la utilización de ropas protectoras deben exigirse a todas las personas que ingresen en áreas de manipulación, sean ellas funcionarios, visitantes, administradores e inspectores(3,5,12,13).

La colocación de uniformes y calzados, así como la higiene preparatoria para el ingreso en las áreas limpias, debe ser realizada en áreas específicamente designadas para vestuarios y seguir el procedimiento recomendado para evitar contaminación.

Los uniformes y calzados utilizados en las áreas limpias deben cubrir completamente el cuerpo, constituyendo barrera a la liberación de partículas (respiración, tos, estornudo, sudor, piel, cabello y cosméticos). El uniforme usado en áreas limpias, incluso máscaras y guantes, debe ser esterilizado y sustituido en cada sesión de trabajo(3,5,12,13).

2.1.1.3. Infraestructura

Para la preparación de la NP la farmacia debe estar en conformidad con los criterios de circulaciones internas y externas y de instalaciones eléctricas necesarias para garantizar su calidad(3,5,12,13).

Las instituciones que no posean las condiciones previstas en cuanto a estructura física, organizacional y de recursos humanos capacitados pueden contratar firmas prestadoras de bártulos y servicios, debidamente licenciadas y actuando en conformidad con la *Portaria* 272/98/SVS, para el suministro de la NP y asistencia al paciente. El farmacéutico y el equipo deben estar habilitados para prestar asistencia al paciente en su domicilio(12).

2.1.1.4. Manipulación de la NP

La formulación de la solución de la NP debe ser adecuada a las necesidades calórico-proteicas de cada paciente, las metas del soporte nutricional y la vía de acceso adecuada a la situación clínica, lo que depende de una provisión adecuada que incluye carbohidratos, grasas, aminoácidos, electrolitos, minerales, oligoelementos y vitaminas(1-3).

El farmacéutico debe garantizar la preparación y suministro de NP estable al paciente, conteniendo nutrientes químicamente compatibles, en dosis adecuadas, estériles y epigénicas. En la NP, la posibilidad de interacción entre componentes es bastante alta, debido a su complejidad y multiplicidad, y debe ser evaluada previamente en todas las soluciones nutritivas.

Factores relacionados con la NP, tales como: osmolaridad, concentración de los aditivos, pH, temperatura y tiempo determinan la estabilidad de las mismas(3,5,13-17).

La osmolaridad sugerida por la literatura en NP varía en torno de la osmolaridad plasmática. Así, conforme los mOm/l, las dietas pueden ser: isotónicas; moderadamente hipertónica e hipertónicas. Los componentes que influyen en la osmolaridad de una solución son principalmente los azúcares más simples (monosacáridos, disacáridos), cloruro de sodio (NaCl) y los aminoácidos cristalinos. Los lípidos no influyen la osmolaridad dada su insolubilidad en agua(13,18).

Las incompatibilidades se dividen en tres grupos: físicas, químicas y terapéuticas, y dependen del orden de adición, pH, temperatura, concentración, luz, tipo de envase y orden de aditivación(3,5).

La evidencia de una incompatibilidad no siempre es visible, lo que exige establecer protocolos de buenas prácticas de manipulación y supervisión de la calidad de la NP. Más aún, debe existir la especificación técnica detallada de todos los materiales necesarios para la preparación de soluciones parenterales, de modo de garantizar que la adquisición atienda correctamente a los modelos de calidad establecidos(3,6,18).

2.1.1.5. Control de calidad de la NP

Consiste en un conjunto de normas y procedimientos que incluye la adquisición de los constituyentes, calificación de proveedores, área física adecuada, evaluación de los métodos de desinfección y limpieza del área física y de superficie exterior de los constituyentes utilizados en las muestras,

validación de los procesos de manipulación, esterilización del material, entrenamiento de los profesionales involucrados, evaluación periódica de las instalaciones y filtros de la capilla de flujo laminar y evaluación de todos los factores potencialmente interferentes en la calidad final del servicio(3,5,12,18).

El farmacéutico debe verificar si la dieta fue formulada en forma precisa, en lo relativo a la adición correcta de los componentes, cantidades y embalaje, integridad del material de embalaje, color y turbidez de la solución o emulsión, presencia de material particulado, precipitación, volumen y peso final(18-22).

Todos estos cuidados se realizan cuidando la garantía de calidad de la solución final y, consecuentemente, el bienestar del paciente. La garantía de calidad tiene como objetivo asegurar que los productos y servicios estén dentro de los modelos exigidos.

Para alcanzar los objetivos de esta garantía en la preparación de NP la farmacia debe poseer un Sistema de Garantía de la Calidad (SGQ) que incorpore un efectivo control totalmente documentado y monitoreado a través de auditorías de la calidad. Éstas pueden ofrecer subsidios para la implementación de acciones correctivas, de modo que se asegure un proceso de mejora continua(5,18).

2.1.1.6. Comunicación y seguimiento del paciente por el farmacéutico

La interacción entre prescriptores, farmacéuticos, equipo de salud y pacientes es esencial en el éxito del tratamiento, el cual depende no sólo del diagnóstico y la indicación correcta de la terapia nutricional, sino también de la adherencia y aceptación del tratamiento por el paciente, ya sea que esté hospitalizado o recibiendo la nutrición en su domicilio.

El farmacéutico debe evaluar si las prescripciones son adecuadas al paciente y si hay, en términos de pronóstico, resultados claros que se busque al-

canzar. Estudios de Grymonpre et al. (1994) revelan la importancia de las acciones del farmacéutico sobre el prescriptor, al analizar prescripciones de NP de pacientes y discutir sobre posibles inadecuaciones de éstas.

El farmacéutico debe mantener una comunicación adecuada y respetuosa con los pacientes y sus cuidadores, asegurarse de que el paciente recibió orientación y consejos apropiados para aquella terapia y verificar si el paciente y el equipo de salud los entendieron con claridad. El paciente debe ser monitoreado en cuanto a la eficacia y los efectos adversos, y los objetivos de la NP deben ser ajustados conforme la respuesta terapéutica.

2.2. Citostáticos

La terapia antineoplásica (TA) constituye el conjunto de procedimientos medicamentosos aplicado al paciente oncológico o a quien necesite de ellos(23).

El cáncer es responsable de cerca de 7,6 millones de muertes en todo el mundo(24). Teniendo en vista este escenario, hubo un aumento de demanda por los servicios de TA. Abordaremos los aspectos que envuelven todo el proceso de manipulación de los agentes antineoplásicos, dentro de un contexto hospitalario, buscando orientar al farmacéutico para un servicio de calidad y la seguridad del paciente oncológico.

La TA exige el compromiso ético y la capacitación de un equipo multiprofesional, cuidando la garantía de su eficacia y seguridad. Este equipo debe estar constituido, por lo menos, por un profesional farmacéutico, un enfermero y un médico especialista(23).

El Servicio de Terapia Antineoplásica (STA) es el servicio de salud especializado en la atención de salud de pacientes oncológicos que necesiten tratamiento medicamentoso(23).

La centralización de la manipulación de la TA pretende asegurar un adecuado nivel de calidad, una manipulación segura y costo-efectiva, y el su-

ministro del medicamento al paciente en el momento adecuado. Además de eso, debe establecer sistemas de medida de resultados y programas de mejoría continua(25).

Este apartado discute los aspectos éticos y técnicos relacionados con la manipulación y control de calidad de la preparación de antineoplásicos, y propone procesos de evaluación y medidas de control, sobre la base de las recomendaciones de instituciones certificadoras de la calidad, en especial la ABNT-NBR-ISO, 9001: 2000, que busca asegurar la calidad de los productos finales, promoviendo la gestión por procesos a través de la identificación y definición de los servicios en función de las necesidades de los clientes y de los procesos desarrollados(5).

2.2.1. Atribuciones éticas del farmacéutico en la preparación de citostáticos

En Brasil, de acuerdo con la Resolución N° 288 de 21 de marzo de 1996, en el ejercicio de la actividad de manipulación de medicamentos antineoplásicos cabrá al farmacéutico(26-30).

1. Seleccionar, adquirir, almacenar y uniformar los componentes necesarios a la preparación.
2. Evaluar los componentes presentes en la prescripción médica, en cuanto a la cantidad, calidad, compatibilidad, estabilidad y sus interacciones.
3. Proceder a la formulación de los antineoplásicos según prescripción médica, en concordancia con lo preconizado en la literatura.
4. Manipular medicamentos antineoplásicos en ambientes y condiciones asépticas, obedeciendo a criterios internacionales de seguridad.
5. Orientar, supervisar y establecer rutinas en los procedimientos de manipulación y preparación de los antineoplásicos.
6. Rellenar adecuadamente el rótulo de identificación de cada unidad de antineoplásico preparado, con identificación del nombre del paciente y cantidad de cada componente agregado, así como efectuar las debidas recomendaciones en cuanto a su estabilidad y administración.

7. Determinar la fecha de caducidad para cada unidad de antineoplásico de acuerdo con las condiciones de preparación y características de la sustancia.
8. Asegurar el control de calidad de los antineoplásicos desde la preparación hasta la administración.
9. Mantener registro del paciente, en el que debe constar: nombre, fecha, número del prontuario del paciente, localización, diagnóstico, medicamentos, dosis y forma de administración.
10. Asegurar destino seguro para los residuos de los antineoplásicos.
11. Asegurar la observancia de las normas de seguridad individuales y colectivas para la manipulación de antineoplásicos recomendadas nacional e internacionalmente.
12. Componer el equipo multidisciplinar en las visitas a los pacientes sometidos al tratamiento.
13. Participar de las discusiones de casos clínicos y actividades del equipo multidisciplinar.
14. Posibilitar cursillos supervisados a boticarios y académicos de farmacia.

2.2.2. Organización del sector

Envuelve el abastecimiento de medicamentos en todas y en cada una de sus etapas constitutivas: conservación y control de calidad, seguridad y eficacia terapéutica de los medicamentos, acompañamiento y evaluación de la utilización, obtención y difusión de información sobre medicamentos y educación permanente de los profesionales de salud, del paciente y de la comunidad para asegurar el uso racional de medicamentos(31).

La institución debe contar con personal calificado y en cantidad suficiente para el desempeño de todas las tareas preestablecidas, para que todas las operaciones sean ejecutadas correctamente. Debe haber programas de educación y entrenamiento continuo del equipo con evidencias de mejoría e impacto en los procesos de logística farmacéutica utilizados en la manipulación de los medicamentos antineoplásicos(13,32).

2.2.3. Adquisición de medicamentos, productos farmacéuticos y productos para la salud

Los controles de calidad necesarios para evaluar los productos y los procesos de manipulación de la TA deben ser realizados de acuerdo con procedimientos escritos. Los puntos críticos del proceso deben ser periódicamente evaluados y registrados. Las acciones correctivas y procesos de mejora continua deben ser implementados.

Todos los medicamentos, productos farmacéuticos y productos para la salud utilizados por el STA deben estar regularizados junto con la vigilancia sanitaria y Ministerio de Salud del país.

Los medicamentos, productos farmacéuticos y productos para la salud deben ser adquiridos solamente de proveedores calificados en cuanto a criterios de calidad. Ésta debe ser documentada con relación al procedimiento utilizado, con los respectivos registros.

2.2.4. Salud, higiene y vestuario de los funcionarios

La organización es responsable de implementar medidas de protección a la seguridad y a la salud del trabajador. Las directrices están establecidas en Norma Regulatoria NR 32 (Brasil), aplicada a todos los servicios de salud. La admisión de los funcionarios debe estar precedida de exámenes médicos, siendo obligatoria la realización de evaluaciones médicas periódicas de los trabajadores. Deberán también ser evaluados después de accidentes y en la admisión, conforme con el Programa de Control Médico de Salud Ocupacional(33).

Los Equipos de Protección Individual (EPI) deben ser evaluados permanentemente en cuanto al estado de conservación y seguridad, estar almacenados en locales de fácil acceso y en cantidad suficiente para inmediata sustitución, según las exigencias del procedimiento o en caso de contaminación o daño.

Los delantales u overoles utilizados en las áreas limpias deben ser confeccionados de material impermeable, con baja liberación de partículas, con frente resistente y cerrado en la espalda, manga extensa y puño ajustado, en lo que se refiere a su preparación y administración. Guantes (tipo quirúrgicos) de látex, puño largo, sin talco y estériles(13,23).

No es permitido conversar, fumar, comer o beber; tampoco usar adornos o maquillarse durante las actividades(33).

El STA debe gerenciar los residuos según el Plan de Gerenciamiento de Residuos de Servicios de Salud (PGRSS)(34), que debe abarcar todas las etapas de planificación de los recursos físicos y materiales, y de capacitación de los recursos humanos envueltos en el manejo de los residuos.

2.2.5. Infraestructura

En Brasil, para efectos de la preparación de los antineoplásicos, la farmacia deberá estar en conformidad con los requisitos contenidos en la RDC 50/2002, RDC 220/2004, RDC 67/2007, sus actualizaciones u otro instrumento legal que las sustituya. Deberá contar con área de apoyo administrativo y recepción de pacientes, área para recepción de materiales, medicamentos e inspección, y área para dispersión(27). Atendiendo los requisitos mínimos de áreas destinadas a protección, deben estar provistas de lavatorio y sala exclusiva para preparación de medicamentos para TA, con área mínima de 5 (cinco) m² por cabina de seguridad biológica y área de almacenamiento exclusiva para *stock* de medicamentos específicos de la TA, para manipulaciones propias y sujetas al plazo de 48 horas(23).

Para utilización sobre 48 horas (estabilidad extendida) o suministro para otros servicios, es recomendable que las salas de protección tengan cámaras cerradas (barrera sucio/limpio) para cambio de ropa. Sala para limpieza e higienización de medicamentos clase ISO 8 (100.000 partículas por pie cúbico de aire) junto a la sala de manipulación, sala destinada a manipulación clase ISO 5 (100 partículas/ pie cúbico de aire) o bajo flujo laminar

clase ISO 5 (100 partículas por pie cúbico de aire) en área clase ISO 7 (clase 10.000 partículas por pie cúbico de aire) y poseer presión negativa con relación a las salas adyacentes(26,28).

Una Cabina de Seguridad Biológica (CSB) clase II B2 debe ser instalada con área mínima de 5 (cinco) m² por cabina y recibir certificación por una empresa especializada antes de empezar la operación.

2.2.6. Manipulación de citostáticos

El profesional responsable por la manipulación debe estar preparado tanto para el manejo de sustancias peligrosas como para la mantención de la técnica aséptica(26).

Para el manejo adecuado de los antineoplásicos, es necesario tomar precauciones con el fin de minimizar la formación de aerosol en el ambiente de trabajo(33-36).

Debe existir procedimiento operacional escrito para todas las etapas del proceso de preparación(23).

El responsable por la preparación debe evaluar la prescripción médica observando su adecuación a los protocolos establecidos por el Equipo Multiprofesional en Terapia Antineoplásica (EMTA), la legibilidad de la prescripción, viabilidad y estabilidad antes de su manipulación(23).

2.2.7. Control de calidad en la preparación de citostáticos

El STA debe poseer un Sistema de Garantía de la Calidad (SGQ) que incorpore las Buenas Prácticas de Preparación de la Terapia Antineoplásica (BPPTA) y un efectivo control de calidad documentado y monitorizado(23), y asegurarse de que los controles de calidad necesarios para evaluar los productos, el proceso de preparación y la TA sean realizados de acuerdo con procedimientos escritos. También de que los puntos críticos del proceso sean periódicamente evaluados y registrados, y de que las acciones correctivas y procesos de mejoría continua sean implementados(23).

La queja técnica, es decir, la notificación sobre el desvío de calidad de la TA o de las actividades relacionadas con ésta, debe ser realizada por escrito y analizada por la EMTA. La notificación debe incluir informaciones del paciente, del producto, naturaleza del desvío de calidad y del notificador. Sobre la base de las conclusiones de la investigación, la EMTA debe presentar aclaraciones por escrito al notificador.

2.2.8. Comunicación y seguimiento ético del paciente por el farmacéutico

La interacción entre médico, farmacéutico, enfermero, EMTA y paciente es esencial en el éxito del tratamiento, que depende no solamente de un diagnóstico e indicación correctos de la TA, sino también de la adherencia y aceptación del tratamiento por el paciente, estando éste hospitalizado o recibiendo la TA en STA o en régimen ambulatorio.

La organización debe:

- Garantizar que sus profesionales establezcan comunicación adecuada y respetuosa con los pacientes y que el paciente recibió orientación y consejos apropiados para la TA.
- Asegurar el monitoreo del paciente con relación a la eficacia y seguridad del tratamiento, y adecuación terapéutica conforme con la respuesta al tratamiento.

2.3. Preparaciones no estériles

La calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos son una preocupación constante de las autoridades sanitarias en todos los países. En esta área de productos farmacéuticos, cabe al sector público la definición de reglamentos claros y adecuados, así como la fiscalización de su cumplimiento. Es deber de las empresas productoras farmacéuticas y de las farmacias públicas y privadas el cuidado riguroso con la calidad y seguridad de sus procesos y productos(37-40).

El objetivo principal de esta actividad es proporcionar, en cualquier momento e independiente de la disponibilidad en el mercado, fórmulas con concentraciones adaptadas a las necesidades específicas del paciente o institución, manteniendo un nivel adecuado de calidad.

En el hospital, las formulaciones pueden ser uniformadas o de uso extemporáneo; las primeras son aprobadas por la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT), y destinadas al uso general del hospital. Debe existir un *stock* mínimo, establecido según las necesidades del hospital en cada momento. Las segundas son preparaciones destinadas a las necesidades de un paciente, no rutinarias.

Preparación de fórmulas magistrales

Como norma general, toda petición debe ser por receta médica. La preparación se realizará sobre la base de protocolos escritos. Para cada una de las fórmulas preparadas debe existir una ficha de control con los siguientes datos: nombre, composición, materia prima, procedimiento, envase, cantidad de cada componente, validez, condiciones de conservación, local de almacenamiento, nombre y registro en el *crf* del farmacéutico responsable por la preparación.

Tipos de fórmulas que pueden ser preparadas(41):

- Fórmulas orales líquidas: soluciones y suspensiones.
- Fórmulas orales sólidas: cápsulas.
- Formas de administración sobre la piel: pomadas y cremas.
- Soluciones tópicas de antisépticos y soluciones desinfectantes.
- Formas farmacéuticas rectales: supositorios y enemas.

2.3.1. Requisitos estructurales y físicos

Los requisitos mínimos de elaboración, humanos, materiales y financieros, así como las normas de funcionamiento, proceso y evaluación, para todos los tipos de formulaciones siguen el mismo sistema de preparación.

El área destinada a la manipulación de productos magistrales y de oficina debe estar localizada, proyectada, construida o adaptada, contando con una infraestructura adecuada para asegurar la calidad de las preparaciones, que tenga por lo menos: área o sala para actividades administrativas; área o sala de almacenamiento; área o sala de control de calidad; sala o local para pesar la materia prima; sala(s) de manipulación; área de dispersión; vestuario; sanitarios; área o local para lavado de utensilios y materiales de embalaje, y depósito de material de limpieza.

2.3.2. Control de calidad

La farmacia debe disponer de un área o local destinado al control de calidad, con personal suficiente y estar perfectamente equipada para realizar los análisis necesarios, de forma de asegurar la calidad de las preparaciones. El control de calidad se relaciona con las muestras, especificaciones y pruebas. Está ligado a la organización y documentación, y a los procedimientos de liberación de análisis, los que garantizan que las pruebas necesarias y relevantes sean llevadas a cabo y que los productos no sean liberados para venta o suministro hasta que su calidad sea juzgada satisfactoriamente. El control de la calidad no se reduce a las operaciones de laboratorio; sin embargo, deberá estar envuelto en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto.

2.3.3. Recursos humanos y organización

El farmacéutico responsable por la supervisión de la manipulación y por la aplicación de las normas de buenas prácticas debe poseer conocimientos científicos sobre las actividades desarrolladas por el establecimiento, y se recomienda que esté entre sus atribuciones:

- a) organizar y operacionalizar las áreas y actividades técnicas de la farmacia, y conocer, interpretar, cumplir y hacer cumplir la legislación vigente;
- b) especificar, seleccionar, inspeccionar, adquirir, almacenar materia prima y materiales de embalaje necesarios para el proceso de manipulación;

- c) establecer criterios y supervisar el proceso de adquisición, calificando fabricantes y proveedores y asegurando que la entrega de los productos sea acompañada de un certificado de análisis emitido por el fabricante/proveedor;
- d) notificar a la autoridad sanitaria de cualquier desvío de calidad de insumos farmacéuticos, conforme con la legislación en vigor;
- e) evaluar la prescripción en cuanto a la concentración y compatibilidad fisicoquímica de los componentes, dosis y vía de administración, forma farmacéutica y grado de riesgo;
- f) asegurar todas las condiciones necesarias para el cumplimiento de las normas técnicas de manipulación, conservación, transporte, dispersión y evaluación final del producto manipulado;
- g) garantizar que sólo personal autorizado y debidamente protegido ingrese en las áreas de manipulación;
- h) mantener el archivo, informatizado o no, de toda la documentación correspondiente a la preparación;
- i) manipular la formulación de acuerdo con la prescripción y/o supervisar los procedimientos para garantizar la calidad exigida;
- j) determinar la fecha de caducidad para cada producto manipulado;
- k) aprobar los procedimientos relativos a las operaciones de manipulación, garantizando la correcta implementación de los mismos;
- l) asegurar que los rótulos de los productos manipulados presenten, de manera clara y precisa, todas las informaciones necesarias;
- m) garantizar que la validación de los procesos y la calificación de los equipos, cuando sean aplicables, sean ejecutadas y registradas, y que los informes sean puestos a disposición de las autoridades sanitarias;
- n) participar en estudios de farmacovigilancia y los destinados al desarrollo de nuevas preparaciones;
- o) informar a las autoridades sanitarias la ocurrencia de reacciones adversas y/o interacciones medicamentosas no previstas;
- p) participar, promover y registrar las actividades de entrenamiento operacional y de educación continuada;
- q) mantener actualizados los registros de los libros del recetario general y específicos, pudiendo ser informatizados;

- r) desarrollar y actualizar regularmente las directrices y procedimientos relativos a los aspectos operacionales de la manipulación;
- s) guardar las sustancias sujetas a control especial y medicamentos que las contengan, de acuerdo con la legislación en vigor;
- t) prestar asistencia y atención farmacéutica necesaria a los pacientes, objetivando el uso correcto de los productos;
- u) supervisar y promover autoinspecciones periódicas.

2.4. Buenas prácticas para unitarizar dosis de medicamentos(28, 40-51)

La preparación de dosis unitarias y la unitarización de dosis de medicamentos, preservadas sus características de calidad y rastreabilidad, es permitida en Brasil y en muchos países exclusivamente en las farmacias de servicio, unidades hospitalarias o cualquier equivalente de asistencia médica, siempre que: se justifique técnicamente o sobre la base de la literatura científica; sea efectuado en carácter excepcional o cuando no haya disponibilidad de materia prima en el mercado y ausencia de la especialidad farmacéutica en la dosis y concentración y/o forma farmacéutica compatibles con las necesidades terapéuticas del paciente, y el medicamento obtenido sea para uso extemporáneo.

Los medicamentos sujetos a control especial deben seguir legislación específica.

Para ejercer las actividades de preparación de dosis unitaria o unitarizada de medicamentos, el servicio de salud debe poseer infraestructura adecuada en las operaciones correspondientes, debiendo poseer al menos: balcón revestido de material liso, fuerte y de fácil limpieza; lavatorio con agua corriente; instrumentos cortantes, equipos, utensilios, vidrierías y demás materiales para uso exclusivo en las actividades de preparación de dosis unitaria o unitarizada de medicamento, de modo de permitir su limpieza y sanitización, y basurero con tapa, pedal y saco plástico debidamente identificado.

Referencias

1. Novaes MRCG, Bernardino HMOM, Souza NNR. *Farmacotécnica Hospitalar. Guia de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*. São Paulo: Ed. Vide o Verso; 2009.
2. Federal Standard Nº 209 E, *General Services Administration*, Washington, DC, 20407 (US FS 209E, 1992).
3. Novaes MRCG. Terapia nutricional parenteral. In: Gomes MJVM, Reis AMM. *Ciências farmacêuticas. Uma abordagem em farmácia hospitalar*. Brasília: Atheneu; 2001: 449-469.
4. Novaes MRCG. O farmacêutico na terapia nutricional parenteral. In Storpirts S, Mori ALPM, Yochiy A, Ribeiro E, Porta V. *Farmácia Clínica e Atenção farmacêutica*. Guanabara: Koogan; 2008.
5. Mena MTM, Martínez SF, Púa YL, Suñé EL, Jané CC, Sala JR. Descripción del proceso de certificación ISO 9001/2000 en el área de nutrición parenteral. *Farm Hosp* 2007; 31(6): 370-374.
6. ASPEN. Board of Directors. Definitions of terms used in ASPEN. Guidelines and standards. *NCP* 1995; 10(1): 1B3.
7. ASHP. Guidelines on the pharmacist's role in home care. *Am J Health-Sys Pharm* 2000; 57: 1250-1255.
8. BRASIL. *Decreto-Lei 85878*. Publicado em 7 de outubro de 1981.
9. Conselho Federal de Enfermagem. *Resolução número 161*. Publicada em 14 de maio de 1993.
10. Conselho Federal de Farmácia. *Resolução número 247*. Publicada em 8 de março de 1993.
11. Conselho Federal de Farmácia. *Resolução número 292*. Publicada em 21 de junho de 1996.
12. Brasil. Ministério da Saúde. *Portaria nº 272*. Diário oficial da União de 15 de abril de 1999.
13. Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral. Comitê de Farmácia. Recomendações no preparo de soluções estéreis. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica* 1997; 12(3): S1-S33.
14. NR Nº 07 MT. *Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional*. PCMSO. 2007.

15. Ronchera CL, et al. Parenteral nutrition admixtures containing organic phosphates are stable for at least 3 days. *Clin.Nutr* 1993; 12(suppl): 59.
16. Novaes MRCG, Lima LAM, Souza MV. Maillard's reaction in parenteral solutions supplemented with arginine. *Arch Latinoamer Nutr* 2001; 5: 265.
17. Hanning H, et al. Efficacy of calcium glycerophosphate vs. conventional mineral salts for total parenteral nutrition in low-birth-weight infants: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 903.
18. Gómez MJE, Zubizarreta MJV, Campillo AL, Sierra NM, Muñoz PG, Velasco PJ. Prescripción y elaboración de nutrición parenteral en los hospitales españoles. *Farmacia Hospitalaria* 2006; 30(1): 6-11.
19. Calvo MV, Cardona D. Atención farmacéutica en pacientes que requieren soporte nutricional. *Farmacia Hospitalaria* 2006; 31(1): 53-58.
20. Novaes MRCG. Atuação do farmacêutico hospitalar na equipe multidisciplinar de terapia nutricional parenteral. *Farmacia Hospitalaria* 2005; VII(4): 56-60.
21. Calvo MV, García-Rodicio S, Inaraja MT, Martínez-Vázquez MJ, Sirvent M. Estándares de práctica del farmacéutico de hospital en el soporte nutricional especializado. *Farmacia Hospitalaria* 2007; 31(3): 177-191.
22. Sánchez AIG, Martín de Almagro CG, Aronzana MC, Continente AC, Hernández MAC. Atención farmacéutica en pacientes con nutrición parenteral. *Farmacia Hospitalaria* 2006; 30(1): 44-48.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. *RDC Nº 220*. Diário oficial da União de 23 de setembro de 2004.
24. ISOPP (Internacional Society of Oncology Pharmacy Practitioners) Standards of practice safe handling of citotoxics. *Journal of oncology pharmacy practice* 2007; 13: 1-81.
25. Vuelta Arce M, Calabuig Muñoz S, Jornet Montaña L, et al. Evaluación de la calidad en el proceso de utilización de fármacos peligrosos: prescripción y preparación. *Farmacia Hospitalaria* 2005; 29(2): 119-125.
26. Escobar GF. *Instalação e manutenção de serviço de terapia antineoplásica*. São Paulo: Elsevier; 2008.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. *RDC Nº 50*. Diário oficial da União de 20 de março de 2002.

28. Brasil. Ministério da Saúde. *Agencia Nacional de Vigilância Sanitária*. RDC Nº 67. Diário oficial da União de 9 de outubro de 2007.
29. SOBRAFO. *Guia para o preparo seguro de agentes citotóxicos*. 2006.
30. Conselho Federal de Farmácia. *Resolução Nº 288* de 21 de março de 1996
31. Brasil. Ministério da Saúde. *Portaria Nº 3916*. Diário oficial da União de 10 de novembro de 1998.
32. SBRAFH. *Padrões Mínimos para Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*. São Paulo: Sbrafh; 2008.
33. Brasil. Ministério do Trabalho. *NR Nº 32*. Diário oficial da União de 16 de novembro de 2005.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *RDC Nº 306*. Diário oficial da União de 10 de dezembro de 2004.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *RDC Nº 210*. Diário oficial da União de 14 de agosto de 2003.
36. Gomes MJB, Reis AMM. *Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*. São Paulo: Atheneu; 2001.
37. Novaes MRCG. *Apostila de Farmacotécnica*. Brasília: Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade de Brasília; 2002.
38. Trissel LA. *Handbook of Injectable Drugs* (5ª Ed.) Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists; 1988.
39. American Pharmaceutical Association & The Pharmaceutical Society of Great Britain. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Washington: APhA; 1986.
40. Remington. *Pharmaceutical Science*. Farmacia 18, Ed. Mack; 1990.
41. *Guia para el desarrollo de Servicios Farmacêuticos Hospitalarios: Formulaciones Magistrales*. OPAS/OMS; 1997.
42. Del Pozo A. *Farmacia Galênica Especial*. Barcelona: Romargraf; 1977-1979.
43. Helman J. *Farmacotécnica Teórica y Práctica*. México: Continental; 1984.
44. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Martindale: *The Extra Pharmacopeia*. London; 1996.

45. Prista LN, Fonseca A. *Manual de Terapêutica Dermatológica e Cosmetológica*. São Paulo: Roca; 1984.
46. Prista LN. *Tecnologia Farmacêutica*. Vols. I, II, III. Fundação Calouste Gulbenkian; 1995.
47. Prista LN. *Farmácia Galênica*. Vols. I, II, III. Fundação Calouste Gulbenkian; 1995.
48. Alberola C, Ausejo M, Delgado O, Ferrari JM, Herreros de Tejada A, Marfagón N. *Manual de procedimientos del servicio de Farmacia*. Madrid: Hospital “12 de octubre”; 1992.
49. Álvarez MV, Molina MA, Escrivá AM, et al. *Manual de Fórmulas Magistrales y Normalizadas*. Palma de Mallorca: Prensa Universitária; 1993.
50. Del Arco J, Arruza MA, De Diego MA, et al. *Formulación magistral de medicamentos*. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Vizcaya; 1993.
51. Arias I, Concheiro A, Martinez R, Paradela A, Vila JL. Farmacotecnia. En: *Farmacia Hospitalaria*. Madrid: Emisa; 1993: 330-348.

Ética en la calidad de los medicamentos y su relación con parámetros de biodisponibilidad, seguridad y eficacia

Sílvia Storpirtis

1. Introducción

En la sociedad actual, los medicamentos constituyen el recurso tecnológico que más se utiliza en la práctica clínica. Sin embargo, son ampliamente conocidos los problemas generados con su uso irracional. Si en todas las áreas del conocimiento humano la ética es un principio fundamental, en el área de desarrollo, producción, control y garantía de calidad, prescripción y dispensación de medicamentos este concepto y su aplicación son imprescindibles.

Los profesionales de la salud involucrados en la prescripción y dispensación de medicamentos tienen la responsabilidad de conocer, aplicar y difundir las recomendaciones de instituciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS), que se preocupa del acceso de las poblaciones a medicamentos de calidad, seguridad y eficacia considerando también el factor costo.

En este caso se deben recordar dos vertientes: tener disponible el medicamento que cumple con las especificaciones de calidad, seguridad y eficacia, así como disponer de profesionales entrenados y comprometidos con las Buenas Prácticas de Prescripción, Buenas Prácticas de Farmacia, Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica.

En este capítulo, el foco de la discusión es la ética involucrada en la calidad y aspectos de ésta relacionados con la seguridad y eficacia de los medicamentos. Se examinan también los logros de la adopción de medicamentos genéricos y sus requerimientos técnicos basados en la equivalencia farmacéutica y terapéutica con el medicamento de referencia o comparador, la biodisponibilidad, bioequivalencia y bioexenciones, además de las cuestiones de la intercambiabilidad que significan ahorros importantes, especialmente en países de Latinoamérica.

2. El control de calidad de los productos farmacéuticos

En el pasado, la gran mayoría de los medicamentos tenía un origen natural. Las fuentes principales –plantas y minerales– sufrían transformaciones generalmente sencillas en farmacias para el uso inmediato del paciente. Con la revolución industrial, las primeras industrias farmacéuticas y el desarrollo de la síntesis orgánica, la fabricación de medicamentos pasó a ser en gran escala con la utilización de procesos cada vez más complejos.

Esas modificaciones significaron desafíos. Por ejemplo, el desarrollo de nuevas formulaciones y formas farmacéuticas que cumplen con los requisitos de la estabilidad física, fisicoquímica y microbiológica, y la necesidad de mantener las especificaciones del producto durante un tiempo prolongado.

Problemas en la estabilidad de los productos y la preocupación por la responsabilidad de los fabricantes en comercializar medicamentos seguros y eficaces, así como el control y garantía de calidad, contribuyeron con el desarrollo de los conceptos de calidad.

La calidad de un producto puede ser entendida como su naturaleza esencial y la totalidad de sus atributos y propiedades, las cuales determinan su idoneidad para los propósitos a los cuales se destina. En el caso de un medicamento, su calidad estaría determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia y cualesquiera otras propiedades químicas, físicas, biológicas o del proceso de fabricación que influyen en su aptitud para producir el efecto para el cual se destina. Dicha aptitud está determinada por su eficacia,

ponderada respecto de su seguridad, y su conformidad respecto de las especificaciones establecidas para garantizar la eficacia y la seguridad.

Un Sistema de Control de Calidad incluye todas las medidas requeridas para asegurar la producción de lotes uniformes de medicamentos que cumplan con las especificaciones establecidas de identidad, potencia, pureza y otras características. Incluye además la organización, los procedimientos, la documentación y la aprobación que garantizan que los análisis necesarios y apropiados se hacen realmente y que los materiales no quedan aprobados para su uso ni los productos aprobados para su distribución y venta hasta que su calidad haya sido considerada satisfactoria.

Otro asunto relevante, que ha sufrido una evolución, ha sido la necesidad de establecer el control durante el proceso de fabricación, con el objeto de monitorear y, si fuese necesario, ajustar el proceso de modo de asegurar que el producto cumpla con sus especificaciones. El control ambiental o del equipo puede ser también considerado como parte de un control de proceso.

En ese sentido, también se ha creado el Programa de Garantía de Calidad, definido como un sistema planificado de actividades cuyo propósito es asegurar que el programa de control de calidad sea realmente efectivo. Además, el concepto de “auditoría” complementa este panorama; corresponde a la revisión de actividades específicas efectuada con la finalidad de verificar el cumplimiento de los procedimientos establecidos. Este término se emplea normalmente en las actividades de inspección de la fabricación o de su control.

3. Buenas prácticas en la fabricación, conservación y promoción de los medicamentos

Desafortunadamente, fueron las tragedias en terapias de pacientes las que llevaron a la comunidad científica a establecer un amplio conjunto de normas para disciplinar la manufactura de medicamentos. Casos como el sulfatiazol –contaminado con fenobarbital, responsable por varias muertes– impulsaron la reglamentación de las Buenas Prácticas en la Fabrica-

ción de Medicamentos (BPF), también conocidas por Buenas Prácticas de Manufactura.

Las BPF son un conjunto de procedimientos y normas destinados a garantizar la producción uniforme de lotes de medicamentos que satisfagan las normas de identidad, actividad, pureza, etc. Otras definiciones hacen aún más explícito que las BPF incluyen, además, los programas de control y garantía de calidad.

Actualmente, las BPF están disponibles en forma de directrices elaboradas por instituciones como la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos, la Conferencia Internacional para la Armonización de las Normas Técnicas de Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano (*International Conference on Harmonization* - ICH) y la OMS.

En el ámbito de los países del Mercado Común del Sur (Mercosur), las discusiones sobre las BPF permitieron la adopción de normas armonizadas, adoptándose las prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos aprobadas por la Resolución WHA 47.11 de la Asamblea Mundial de la Salud, 1992, en su versión original (Informe N° 32, OMS, Serie de Informes Técnicos N° 823).

Con todo, es necesario considerar también las Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA), un elemento fundamental en toda institución destinada al manejo de productos farmacéuticos y que engloba políticas, actividades y recursos con el objeto de mantener y garantizar la calidad, conservación y el cuidado de los medicamentos, para una buena prestación de servicios de salud.

Las BPA son aplicables a industrias farmacéuticas, empresas importadoras, distribuidoras, sucursales, establecimientos farmacéuticos, almacenes de instituciones de salud de la Seguridad Social, sector público y privado, centros de distribución de medicamentos y otros establecimientos relacionados. Los elementos básicos necesarios para el cumplimiento de las BPA son: personal; infraestructura; equipos y materiales; documentación;

materiales, envases, y etiquetas; consideraciones sobre productos devueltos y retirados del mercado; despacho y transporte, y reclamos.

Sin embargo, más allá de todos los cuidados relativos a la fabricación y conservación, el control de la promoción de los medicamentos de uso humano dirigidos a los profesionales de la salud y a la población en general es fundamental para garantizar que la información sea objetiva, rigurosa y no induzca a error.

La promoción de los medicamentos por parte de la industria presenta aspectos éticos relativos a su compromiso y a la responsabilidad de proporcionar información fidedigna sobre sus productos a los profesionales de la salud. Las actividades de promoción deben estar de acuerdo con las normas éticas más elevadas y la información debe estar preparada para ayudar a los profesionales de la salud a mejorar su servicio a los pacientes, con objetividad y veracidad, de acuerdo con todas las leyes y reglamentos aplicables.

Las afirmaciones sobre indicaciones terapéuticas y condiciones de uso deben estar basadas en evidencia científica válida e incluir información clara respecto de los efectos secundarios, contraindicaciones, advertencias y precauciones, entre otros.

Desafortunadamente, aún se observan prácticas promocionales que incentivan circuitos comerciales, que desvirtúan las buenas prácticas de prescripción y atentan contra el uso racional de medicamentos. Con todo, la prescripción y dispensación deben ser consecuencia de una actitud profesional basada en evidencia científica, surgiendo como necesidad evitar toda desviación motivada por estímulos no éticos.

Algunas agencias sanitarias de Latinoamérica han publicado normas acerca de la promoción de medicamentos. Por ejemplo, la Resolución 627/2007 del Ministerio de Salud, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT, Argentina, que dispone sobre:

- a) La promoción de medicamentos de venta bajo receta destinada a profesionales facultados para prescribirlos o dispensarlos;

- b) la visita con fines de promoción efectuada por los visitantes médicos, agentes de propaganda médica o personas autorizadas por los laboratorios, también llamada “visita médica”, a los profesionales facultados para prescribir o dispensar medicamentos;
- c) el suministro de muestras gratuitas, muestras para profesionales, muestras sin valor comercial o similares;
- d) el patrocinio de reuniones promocionales a las que asistan profesionales facultados para prescribir o dispensar medicamentos;
- e) el patrocinio de congresos científicos en los que participen profesionales facultados para prescribir o dispensar medicamentos;
- f) la incitación a prescribir o dispensar medicamentos mediante concesión, oferta, promesa de ventajas pecuniarias o en especie, excepto cuando su valor intrínseco resulte mínimo;
- g) la promoción, oferta y comercialización de medicamentos realizada a través de páginas Web y/o correo electrónico y/o cualquier otra forma a través de Internet.

La importancia de este tema en Brasil, como parte de las estrategias de mejora de la salud pública, quedó en evidencia cuando, en 2004, fue creada la “*Gerência de monitoramento e fiscalização de propaganda, de publicidade, de promoção e de informação de produtos sujeitos à vigilância sanitária, GPROP*”, como parte de la Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, que participa activamente en las discusiones sobre el tema con otras agencias sanitarias de los países del Mercosur.

4. Desarrollo y fabricación de medicamentos genéricos: aspectos biofarmacéuticos y su implicación en la intercambiabilidad

Hasta la década del 50 era común asociar la eficacia clínica de un medicamento solamente con la actividad farmacológica del fármaco. Sin embargo, evidencias demostraron que los excipientes y las técnicas de fabricación utilizados pueden generar medicamentos ineficaces o tóxicos.

A principios de los 60 fue creada una disciplina –la biofarmacia– que corresponde al estudio de los factores físicos y fisicoquímicos relacionados con el fármaco, en su forma de dosificación y su influencia sobre los efectos de los medicamentos en el organismo.

Los estudios biofarmacéuticos mostraron que la calidad de un medicamento va más allá de los aspectos técnicos considerados esenciales (identidad, pureza, proporción, potencia, entre otros), de manera que resulta indispensable que el medicamento libere el fármaco en la cantidad y velocidad adecuadas al objetivo terapéutico.

Esas constataciones llevaron a estudios más complejos de los procesos de liberación, disolución y biodisponibilidad, de gran importancia en el desarrollo farmacotécnico de los medicamentos. A partir de esos conceptos fueron también evolucionando los aspectos definidos como equivalencia farmacéutica, biodisponibilidad relativa, bioequivalencia, intercambiabilidad y equivalencia terapéutica de medicamentos.

El desarrollo de la formulación de un medicamento registrado como genérico requiere estudios biofarmacéuticos, toda vez que ellos pueden diferir de los medicamentos originales en el método de preparación o en la composición de los ingredientes inactivos, siempre que esto no afecte a su eficacia y seguridad.

Para las formas sólidas de uso oral, los cuidados relativos a la formulación se relacionan con los problemas potenciales de biodisponibilidad, debido a las características del fármaco, ingredientes inactivos, procesos empleados en la fabricación y vía de administración. En esos casos, el proceso de disolución del fármaco es fundamental, dado que hay situaciones en las cuales la disolución es una etapa limitante para la absorción.

Sin embargo, las suspensiones de uso oral o intramuscular también pueden dar origen a problemas de biodisponibilidad, dado que el proceso de disolución del fármaco también ocurre y sufre la influencia de los factores mencionados.

En Estados Unidos y Brasil, por ejemplo, el desarrollo de un medicamento genérico debe llevar a la obtención de un equivalente farmacéutico del producto de referencia, o sea, de un medicamento que contenga el mismo fármaco, en la misma dosis y forma farmacéutica, y que cumpla con las mismas especificaciones *in vitro*. Los excipientes y las técnicas de fabricación no son idénticos, pero las diferencias no deben llegar al punto que no permitan establecer la equivalencia farmacéutica y la bioequivalencia del genérico y su respectiva referencia.

El genérico que cumple con la equivalencia farmacéutica, la bioequivalencia y las BPF es considerado un equivalente terapéutico del medicamento de referencia. Por lo tanto, puede ser intercambiable con dicho medicamento, ya que presentará el mismo desempeño en el organismo, con la misma eficacia clínica y seguridad (mismo potencial para generar efectos adversos).

Un aspecto ético importante es que para el registro del genérico no es necesario exponer seres humanos a nuevas pruebas de eficacia y seguridad. Éstas ya fueron realizadas por la empresa innovadora y el genérico será utilizado para la misma indicación terapéutica con la misma posología.

Sin embargo, después de la obtención del registro, la empresa debe mantener los cuidados relativos a las BPF y, si es necesario, modificar la formulación o el proceso de fabricación. Es fundamental realizar un estudio del impacto de las alteraciones sobre la disolución y la biodisponibilidad/bioequivalencia del medicamento. En este caso, es interesante consultar la guía SUPAC (*Scale-Up and Post Approval Changes*) de la FDA, que presenta informaciones sobre el impacto de alteraciones posregistro y recomendaciones sobre las pruebas necesarias para su evaluación.

5. Equivalencia farmacéutica y terapéutica, biodisponibilidad y bioequivalencia de medicamentos

El medicamento genérico no corresponde a una innovación terapéutica. Sin embargo, el desarrollo farmacotécnico adecuado y la comprobación de equivalencia farmacéutica y bioequivalencia con el medicamento de

referencia o comparador permiten que la autoridad sanitaria apruebe el registro y la condición de equivalencia terapéutica que constituye la base de la intercambiabilidad con el medicamento de referencia. En ese caso, la bioequivalencia es la prueba indirecta de la eficacia y seguridad del medicamento genérico que va ser comercializado para la misma indicación terapéutica, según la misma posología.

Conceder el registro del genérico sobre la base de la equivalencia terapéutica significa concluir que ese medicamento presentará la misma eficacia clínica y el mismo potencial de generar efectos adversos que el medicamento de referencia que, en general, es el producto innovador.

5.1 Equivalencia farmacéutica

La equivalencia farmacéutica fue definida por la agencia reguladora americana (FDA/USA) como la comprobación de que los medicamentos que están siendo comparados presentan el mismo fármaco, concentración y forma de dosificación. Los medicamentos considerados equivalentes farmacéuticos deben cumplir con las mismas especificaciones de la Farmacopea Americana.

En Brasil es necesario comprobar la equivalencia farmacéutica del medicamento genérico con relación al medicamento de referencia indicado por AN-VISA antes de la realización del test de bioequivalencia. Esta comprobación se hace de acuerdo con las especificaciones de la monografía de la Farmacopea Brasileña o, en su defecto, de la monografía de otro compendio oficial aceptado por la agencia, y corresponde a una exigencia para el registro.

En las discusiones sobre ese tema en el ámbito de la reglamentación técnica en diversos países de Latinoamérica, se observa que no hay homogeneidad de criterios sobre la exigencia de la equivalencia farmacéutica, probablemente por las diferencias y características de los mercados de medicamentos en la región.

En países latinoamericanos, se reconoce la existencia de medicamentos similares que fueron registrados según normas técnicas específicas, en una

época en que los conceptos de equivalencia farmacéutica, bioequivalencia e intercambiabilidad no estaban siendo discutidos en la región. En ese sentido, hay esfuerzos de armonización de los criterios involucrados en el registro de los medicamentos, pero esto aún requiere discusiones y cambios que dependen también de recursos humanos y financieros.

5.2 Biodisponibilidad

En las décadas de 1960 y 1970 fueron descritos casos de ineficacia clínica y de intoxicaciones de pacientes con el uso de medicamentos. Ello dio origen a que universidades y autoridades reguladoras realizaran estudios con el fin de establecer criterios para el registro de medicamentos, incluyendo la evaluación de la biodisponibilidad.

La biodisponibilidad corresponde a una propiedad biológica que puede ser evaluada tras la administración del medicamento al organismo. Su definición es la cantidad y la velocidad con las cuales el fármaco se absorbe a partir de la forma de dosificación. En el cálculo de la biodisponibilidad son utilizados generalmente los parámetros farmacocinéticos: área bajo la curva de concentraciones plasmáticas del fármaco versus tiempo ($ASC0-t$) y concentración plasmática máxima (C_{max}) que se obtiene después de la administración de la dosis, y que se relaciona con el tiempo - T_{max} (figura 1).

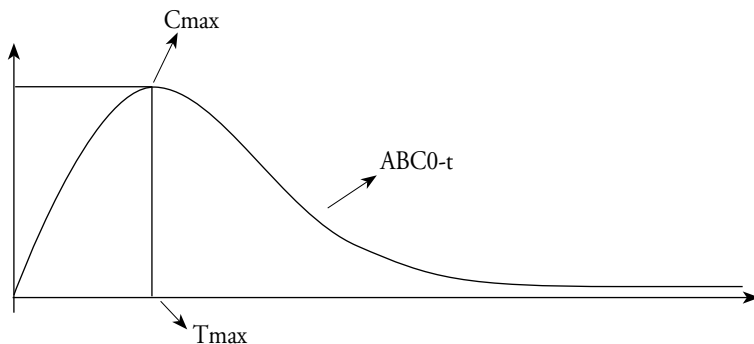


Figura 1: Representación de la curva de concentraciones plasmáticas de un fármaco y parámetros farmacocinéticos empleados en el cálculo de la biodisponibilidad. C_{max} = concentración plasmática máxima; T_{max} = tiempo en que ocurre C_{max} ; $ABC0-t$ = área bajo la curva desde el tiempo cero hasta el tiempo de la última tomada de muestras.

Los estudios relacionados con la biodisponibilidad tienen varios objetivos. Por ejemplo, determinación de la biodisponibilidad absoluta en el caso de medicamentos innovadores, evaluación de alteraciones en la formulación de medicamentos, diseño de formulaciones de liberación modificada y comprobación de bioequivalencia entre medicamentos.

Para estos estudios se recomienda determinar los parámetros farmacocinéticos, calculados a partir de la cuantificación del fármaco o metabolito en la sangre, plasma, suero u orina. Esta es considerada la técnica más adecuada, precisa y exacta. Sin embargo, hay casos en que no es posible cuantificar el fármaco en líquidos biológicos (cuando no se dispone de un método preciso, exacto y validado para esta finalidad, o cuando obtener las concentraciones plasmáticas no corresponde a la modalidad de estudio más adecuada para el objetivo propuesto), lo que puede conducir a la realización de estudios farmacodinámicos, con la determinación de un efecto farmacológico que tenga relación con la dosis administrada.

En otros casos, cuando un ensayo farmacodinámico no es apropiado, puede utilizarse un estudio clínico. Con todo, la selección de una modalidad distinta del estudio farmacocinético debe ser justificada, considerándose también que, normalmente, los ensayos farmacodinámicos y clínicos son más complejos, emplean mayor número de voluntarios y tienen mayor costo.

La cuarta posibilidad es el empleo de modelos *in vitro*, que corresponden en general a estudios de disolución. La aplicación de estos estudios asociados a la clasificación biofarmacéutica está siendo considerada como una herramienta potencial para bioexenciones, como será discutido más adelante, y se justifica ampliamente por razones éticas.

5.3 Biodisponibilidad absoluta y relativa: aplicación a medicamentos nuevos (innovadores), genéricos y similares

Uno de los conceptos importantes sobre la biodisponibilidad es que, por definición, la biodisponibilidad de un medicamento administrado en for-

ma de solución inyectable intravascular es total o 100%, ya que el total de la dosis está disponible para ejercer el efecto farmacológico. Otras vías implican barreras potenciales que pueden interferir en el aprovechamiento de la dosis.

Sin embargo, los medicamentos innovadores desarrollados para administración extravascular requieren la realización de un test para evaluación de su biodisponibilidad absoluta (F), o fracción efectivamente absorbida, tomándose como referencia, cuando es posible, el medicamento en la misma dosis, administrado por vía intravascular. El cálculo involucrado es el siguiente:

$$F \% = \frac{ASC0-t \text{ (medicamento test) - vía extravascular}}{ASC0-t \text{ (referencia) - vía intravascular}}$$

En el caso de la biodisponibilidad relativa (Fr), expresada en magnitud, se trata de la comparación de la biodisponibilidad de dos medicamentos administrados por vías extravasculares. Este tipo de ensayo puede ser utilizado para evaluar la bioequivalencia entre el genérico y el medicamento innovador (referencia) y para la adecuación de medicamentos similares a los mismos criterios de los genéricos (por ejemplo, lo que ocurre en Brasil) y debe también considerar la comparación de la velocidad de absorción (Cmax), de acuerdo con lo siguiente:

$$Fr \% = \frac{ASC0-t \text{ (medicamento test) - vía extravascular}}{ASC0-t \text{ (referencia) - vía extravascular}}$$

$$y \quad \frac{C_{max} \text{ (test)}}{C_{max} \text{ (referencia)}}$$

En el caso de medicamentos nuevos, o sea, innovadores en la terapéutica, hay inversiones importantes de tiempo y recursos financieros para el diseño de la formulación, la forma de dosificación y el establecimiento de los métodos, especificaciones y límites relativos al control y garantía de la calidad, de acuerdo con los parámetros relativos a la eficacia clínica y seguridad determinados en los ensayos clínicos.

Sin embargo, la empresa innovadora también realiza estudios de biodisponibilidad relativa para definir características finales de un nuevo medicamento durante el proceso de desarrollo. Inicialmente, en tanto no hay evidencias clínicas suficientes de que el medicamento tendrá éxito en la terapéutica, no se emplean normalmente tiempo y recursos en la mejoría de la formulación, porque después será necesario hacer ajustes. Por ejemplo, es posible que la empresa realice los estudios clínicos iniciales con una formulación en cápsula y posteriormente producirá una tableta, por cuestiones de estabilidad fisicoquímica. Por lo tanto, será imprescindible realizar un test de bioequivalencia entre las formas farmacéuticas (inicial y final) para establecer las especificaciones definitivas para el producto.

5.4 Bioequivalencia

La bioequivalencia es un caso particular de la biodisponibilidad relativa, es decir, corresponde a un estudio comparativo de la biodisponibilidad de dos medicamentos (test – T y referencia – R), empleándose un criterio de aceptación, o sea, la comprobación de que las biodisponibilidades de los medicamentos no son diferentes desde el punto de vista estadístico.

Los ensayos de bioequivalencia generalmente involucran voluntarios sanos e incluyen tres etapas:

Etapas clínicas

En países como Estados Unidos y Brasil, antes de empezar la etapa clínica del estudio de bioequivalencia, la empresa debe comprobar la equivalencia farmacéutica entre los medicamentos T y R, que se realiza en un centro autorizado por la autoridad sanitaria. Normalmente, el medicamento de referencia es indicado por la autoridad reguladora y corresponde al innovador eficaz y seguro comercializado en el país.

La empresa deberá contratar un Centro de Bioequivalencia autorizado por la autoridad sanitaria del país. El Centro elabora el protocolo del estudio

que debe ser evaluado y aprobado por un Comité de Ética en Investigación independiente.

Esa etapa debe seguir las Buenas Prácticas Clínicas y corresponde a la administración de los medicamentos T y R a un grupo homogéneo de voluntarios sanos, seleccionados según criterios de inclusión y exclusión adecuados, empleándose generalmente un ensayo cruzado aleatorio con dos períodos separados por un intervalo de tiempo (*wash-out*), que garantice la eliminación total del fármaco administrado en el primer período. Dependiendo del caso, pueden emplearse otros diseños para el estudio.

En gran parte de los casos, el test de bioequivalencia puede ser realizado en voluntarios sanos, con la administración de una sola dosis, ya que el objetivo del estudio no es determinar parámetros de eficacia y seguridad, sino parámetros farmacocinéticos para el cálculo de la biodisponibilidad relativa que permite concluir sobre la bioequivalencia entre los medicamentos. Estos aspectos son importantes, porque el costo final del medicamento va a ser significativamente menor si el costo de desarrollo del innovador también es menor, además de involucrar un número reducido de voluntarios sanos, lo que es fundamental desde el punto de vista ético.

Sin embargo, hay casos en que es necesario realizar este ensayo empleando pacientes, también por razones éticas (anticancerígenos o clozapina, por ejemplo), lo que implica adoptar un diseño experimental distinto. Es importante destacar también que, cuando las concentraciones plasmáticas son muy bajas después de la administración de una dosis y no se dispone de método analítico adecuado a la cuantificación del fármaco en la matriz biológica, según los parámetros de validación requeridos, se pueden administrar dosis múltiples del medicamento para la obtención de los parámetros farmacocinéticos.

En esa etapa también se realiza la retirada de las muestras, su procesamiento y almacenamiento.

Etapla analítica: validación de métodos bioanalíticos

La etapa analítica debe ser realizada según las Buenas Prácticas de Laboratorio en un centro autorizado por la autoridad sanitaria del país. Puede ser considerada una etapa crítica y depende de la disponibilidad de un método bioanalítico adecuado.

El desarrollo y validación de un método bioanalítico para estudios de bioequivalencia de medicamentos corresponde a un tema de gran importancia y también presenta implicaciones éticas. Antes de comenzar la etapa analítica es fundamental tener el método más adecuado y validado para garantizar la calidad del resultado de la cuantificación del analito en muestras de líquidos biológicos.

Los métodos bioanalíticos para la cuantificación de fármacos, metabolitos o enantiómeros en líquidos biológicos deben estar bien descritos, con la definición –en el protocolo del estudio– de cuál será el analito sobre el cual se va a establecer la decisión de la bioequivalencia.

La validación incluye preestudios e interestudios. En el preestudio es fundamental la evaluación de la estabilidad, especificidad, sensibilidad, precisión y exactitud. La validación interestudio comprueba la estabilidad de las muestras durante el tiempo de almacenaje y confirma los datos de precisión y exactitud.

La curva de calibración debe ser preparada en la misma matriz biológica del estudio. En caso de que un ensayo sea realizado en laboratorios distintos, la validación deberá ser realizada en cada laboratorio, estableciéndose su equivalencia y aplicabilidad.

No se recomienda utilizar métodos diferentes para la cuantificación en un mismo estudio. En el caso de métodos cromatográficos, deben ser empleadas muestras de control de calidad de por lo menos tres concentraciones diferentes, en duplicado, para evaluar la aceptación de los datos de la marcha analítica.

Todas las muestras de un mismo voluntario (todos los períodos del estudio completo) deben ser analizadas, si es posible, en la misma marcha analítica.

Los procedimientos de validación, los métodos y los criterios de aceptación deben ser especificados en el protocolo analítico (o procedimiento operativo estándar). El reporte de validación debe contener toda la información sobre los procedimientos utilizados y las conclusiones obtenidas.

En la experiencia brasileña con registro de medicamentos genéricos, por ejemplo, la evaluación de los datos en la etapa analítica de los estudios de bioequivalencia ha demostrado que los países latinoamericanos deben dar importancia a las inversiones en personal y equipos adecuados, de manera de reducir las exigencias de adecuación en la presentación de los datos y la reprobación de estudios por falta de confiabilidad en los resultados obtenidos, que son la base para realización de la etapa estadística.

Etapa estadística

Corresponde al cálculo de los parámetros farmacocinéticos (ASC_{0-t} y C_{max}) y al análisis estadístico empleando métodos adecuados. Debe ser realizada de acuerdo con las recomendaciones internacionales.

El criterio de aceptación es el siguiente: dos medicamentos son considerados bioequivalentes cuando los intervalos de confianza 90% (IC 90%) de las razones: $\log ASC_{0-t} (T) / \log ASC_{0-t} (R)$ y $\log C_{max} (T) / \log C_{max} (R)$ se encuentren entre 80 y 125%, considerando T como el medicamento test y R como el producto de referencia o comparador.

Ese criterio es adoptado internacionalmente para la aceptación de la bioequivalencia y ha evolucionado desde conceptos simples que no tenían la exigencia de construir un intervalo de confianza a partir de los resultados obtenidos.

En Estados Unidos ese criterio se adopta para el registro de genéricos de todas las clases terapéuticas. En Canadá, el criterio para registro de genéri-

cos de fármacos críticos es más riguroso, ya que, en ciertos casos, adopta el IC 95%. Países europeos también pueden adoptar criterios diferenciados en algunos casos.

6. Casos en que no se requieren estudios de bioequivalencia

En 1977 se establecieron en el *Code of Federal Regulation* - CFR - FDA/USA las situaciones en las cuales no se requiere la realización de estudios *in vivo* de bioequivalencia como, por ejemplo, los inyectables de administración intravenosa o las soluciones de uso oral, para los cuales la biodisponibilidad es evidente.

En el caso de las soluciones orales, el fármaco está disuelto y por lo tanto en condiciones de ser absorbido. Sin embargo, es necesario comprobar que los componentes de la formulación del genérico no influyen en la absorción del fármaco. Si no hay esta influencia, la experiencia internacional demuestra que no ocurren casos de bioinequivalencia.

Para medicamentos en forma de gas o vapor y en forma sólida, que no son diseñados para que el fármaco sea absorbido, tampoco se exigen estudios de bioequivalencia.

Con todo, para medicamentos de uso tópico que contienen fármacos para acción local, las agencias reguladoras pueden solicitar pruebas específicas. La FDA, por ejemplo, tiene guías para productos tópicos con corticosteroides y antifúngicos, y también considera la posibilidad de utilizar estudios dermatofarmacocinéticos (DPK) y estudios de liberación y difusión *in vitro* para comprobar la bioequivalencia en algunos casos.

7. Casos en que estudios *in vitro* sustituyen estudios *in vivo* de bioequivalencia: bioexenciones y el sistema de clasificación biofarmacéutica

Hay un concepto ético fundamental que recomienda que los estudios para evaluación de medicamentos que involucran voluntarios sanos o pacientes

deben ser realizados sólo cuando no se disponga de otra alternativa científicamente aceptable.

En el área de los medicamentos genéricos, en formas farmacéuticas sólidas orales de liberación convencional, se acepta la exención de estudios *in vivo* (bioexención) para las mayores concentraciones de un medicamento, siempre que el estudio de bioequivalencia sea realizado con la mayor concentración, que la formulación sea la misma para todas las dosificaciones y que el perfil de disolución del fármaco a partir de la forma farmacéutica, entre todas las concentraciones, sea considerado semejante, empleando un criterio de evaluación apropiado para comparación.

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) corresponde a una clasificación de los fármacos de acuerdo con datos de solubilidad y permeabilidad. En la clase I fueron incluidos los fármacos de alta solubilidad y alta permeabilidad. La clase II reúne fármacos de baja solubilidad y alta permeabilidad. En la clase III se encuentran los fármacos de alta solubilidad y baja permeabilidad, y en la clase IV los de baja solubilidad y baja permeabilidad.

Actualmente, hay una amplia discusión sobre la posibilidad de que las autoridades sanitarias acepten estudios relativos a la solubilidad y permeabilidad de fármacos de la clase I del SCB, asociados a estudios de disolución, para el registro de medicamentos genéricos de liberación convencional, lo que caracteriza una bioexención.

En ese caso, para un medicamento genérico en una forma farmacéutica sólida, con un fármaco de alta solubilidad y alta permeabilidad y una rápida disolución (más de 85% de fármaco disuelto en 30 minutos) su comportamiento en el organismo podría ser considerado igual al de una solución oral, razón por la cual no sería necesario exigir un estudio *in vivo* de bioequivalencia.

Nuevos estudios que involucren los conceptos del SCB están siendo considerados por la OMS para extender la bioexención en algunos casos con

fármacos de las clases II y III. Las posibilidades de bioexenciones son muy interesantes desde el punto de vista ético, por el hecho de reducir el número de estudios con voluntarios sanos, pero actualmente no es tan sencillo realizar estudios de permeabilidad aplicables, en razón de la dificultad de modelación y validación de la técnica de cultivo de células CACO-2, las más empleadas para esta finalidad.

8. Medicamentos de referencia y el contexto de equivalencia terapéutica

La selección del medicamento de referencia o comparador para ser empleado en los estudios de bioequivalencia es una cuestión muy relevante. En el caso ideal, el producto comparador debe ser el innovador que fue registrado después de la comprobación de los parámetros de calidad, seguridad y eficacia, con estudios clínicos apropiados y biodisponibilidad absoluta bien establecida.

Hay aspectos técnicos y éticos involucrados en esta decisión, ya que el medicamento genérico debe ser desarrollado con una formulación muy semejante, con el mismo fármaco, concentración y forma de dosificación. En estas condiciones, cuando hay comprobación de que el genérico cumple con las mismas especificaciones *in vitro* (equivalencia farmacéutica) e *in vivo* (bioequivalencia), la autoridad regulatoria podrá decidir por su equivalencia terapéutica con el medicamento de referencia, dado que esta es la base de la intercambiabilidad.

Cuando dos medicamentos se consideran equivalentes terapéuticos, la experiencia internacional demostró que ellos van a generar las mismas concentraciones plasmáticas en el organismo y, por ende, la misma eficacia clínica, con el mismo potencial de causar efectos adversos. De esta manera, por razones éticas, no es aceptable que la empresa que va producir el medicamento genérico deba repetir los ensayos clínicos de seguridad y eficacia.

Sin embargo, hay situaciones en que es difícil elegir el innovador, razón por la cual la Organización Mundial de la Salud (OMS) presentó una recomendación al respecto publicada en un importante documento (WHO *Technical Report Series*, N° 937, 2006/Annex 7/*Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*). Según la OMS, el orden de preferencia en la selección del medicamento comparador es: el innovador registrado y comercializado en el país; comparador de la OMS (lista); comparador de un país miembro del ICH o asociado.

En el caso de que no sea posible atender a ninguna de las situaciones anteriores, se recomienda justificar la selección entre comparador aprobado en el Programa de Precalificación de la OMS o el comparador para el cual están disponibles evidencias de seguridad y eficacia, así como informaciones sobre farmacovigilancia. Sin embargo, cuando el comparador no es nacional, el concepto de la intercambiabilidad no es aplicable.

En las Américas hay discusiones en torno de este tema, además de esfuerzos de armonización. En el futuro se intentará establecer un comparador regional, práctica que reducirá el número de ensayos con voluntarios sanos y pacientes, lo que se justifica plenamente en términos éticos, puede significar importantes reducciones de gastos y colaborar con el aumento del acceso a los medicamentos.

9. Legislación y pruebas. La realidad latinoamericana

La palabra genérico se deriva del término latino “*genus*” que significa pertenecer a una clase general. Los medicamentos genéricos son una alternativa importante para disminuir costos, ofreciendo a la población una copia de calidad asegurada, con la misma eficacia y seguridad del medicamento original, después de concluidos los derechos de exclusividad de comercialización del innovador.

Los genéricos surgieron en los países donde existen leyes de patentes para medicamentos: Inglaterra, Estados Unidos y Alemania, por ejemplo. Ellos representan más de 40% del mercado de medicamentos.

Canadá fue el primero en exigir estudios de bioequivalencia para registro de genéricos, pero los criterios evolucionaron a partir de 1984 en Estados Unidos con la publicación del *The Drug Price Competition and Restoration Act* y la posibilidad de registro sobre la base de una nueva modalidad (*Abbreviated New Drug Application*, ANDA). Por lo tanto, la realización de estudios comparativos de biodisponibilidad para comprobar la bioequivalencia del genérico con el medicamento innovador fue reglamentada como herramienta fundamental, con el fin de que la FDA pudiera concluir sobre la equivalencia terapéutica entre los medicamentos y sobre su intercambiabilidad.

En Latinoamérica, Brasil dispone de reglamentación para estudios de bioequivalencia vinculados con la política de medicamentos genéricos. México y Argentina también cuentan con normativas para estos estudios, pero no hay una relación directa con una política de genéricos debido a las características del mercado de medicamentos en estos países. Panamá, Costa Rica y Chile publicaron normativas de bioequivalencia de medicamentos en 2005.

La experiencia con medicamentos genéricos en Brasil, establecidos de acuerdo con los criterios de equivalencia farmacéutica, bioequivalencia, equivalencia terapéutica e intercambiabilidad con el medicamento innovador, comenzó con la reglamentación técnica en 1999. El éxito de la iniciativa propició la elaboración de una nueva norma para el registro y adecuación del registro para medicamentos similares a partir de 2003.

La OMS dispone de un grupo de especialistas en medicamentos denominado WHO *Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*, responsable por la elaboración de guías relacionadas con la calidad

de medicamentos, el que publicó en 1999 el documento “*Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products: a Manual for a Drug Regulatory Authority*”. En éste se incluyeron aspectos relativos al registro de medicamentos, con recomendaciones sobre estudios de bioequivalencia. El documento fue actualizado en 2004 con temas discutidos por varios grupos regionales en el contexto de la armonización de la reglamentación de medicamentos, lo que ha dado origen a una guía aplicada al Proyecto de Precalificación de la OMS para la evaluación de medicamentos antiretrovirales, antimaláricos y para el tratamiento de la tuberculosis.

Sin embargo, en la 9ª Conferencia Internacional de las Autoridades Reguladoras (ICDRA) se recomendó a la OMS la elaboración de guías en el contexto de la armonización de la reglamentación farmacéutica, lo que ha dado origen a la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica –Red PANDRH o PARF–, coordinada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Los temas abordados como prioridad fueron: Buenas Prácticas de Fabricación, Biodisponibilidad y Bioequivalencia, Buenas Prácticas Clínicas y Productos Adulterados.

En 2000 fue creado el Grupo de Trabajo de Bioequivalencia (GT/BE) –en el ámbito de la Red PARF–, con la participación de Estados Unidos (coordinador), Argentina, Brasil, Canadá, Chile, Costa Rica, Jamaica, Panamá y Venezuela. La misión del grupo fue “contribuir con la armonización de criterios de bioequivalencia para la promoción de la intercambiabilidad de medicamentos en las Américas”, con un plan de trabajo inicial de:

- Análisis de la situación de los estudios de bioequivalencia en los países de la región.
- Evaluación de la realidad de las agencias reguladoras.
- Organización de seminarios regionales para discutir temas de bioequivalencia de medicamentos.

El GT/BE reconoció la necesidad de estrategias regionales para la implementación de la bioequivalencia por medio de normas, guías para imple-

mentación, establecimiento de medicamentos de referencia (comparadores), fortalecimiento de las autoridades reguladoras nacionales, creación de programas de capacitación e intercambio, así como implementación de mayor número de centros de bioequivalencia.

Fue también muy importante la interacción del GT/BE de la Red PARF con el WHO *Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*, el cual publicó en 2006 un documento ampliado y actualizado sobre los requerimientos de registro relativos a la bioequivalencia e intercambiabilidad entre medicamentos, referido anteriormente.

10. La necesidad de comercializar medicamentos genéricos de calidad y accesibles

Con el aumento de las expectativas de vida, el envejecimiento de la población con enfermedades crónicas y la cultura de considerar al medicamento como una alternativa de curar la enfermedad de manera casi inmediata, los gastos en medicamentos han crecido de forma exponencial.

Tanto es así que hasta las autoridades sanitarias de países ricos tienen la preocupación constante de establecer políticas que colaboren con el uso racional de medicamentos y la consecuente reducción de gastos.

Países como Estados Unidos, Canadá, Inglaterra, Dinamarca, Francia, España y Portugal han hecho esfuerzos importantes para garantizar el registro y comercialización de medicamentos genéricos de calidad asegurada. Sin embargo, los avances en la implementación de políticas de medicamentos genéricos en países latinoamericanos pueden significar ventajas importantes y determinantes para la racionalización de los gastos en este ámbito.

La experiencia brasileña con la implementación de medicamentos genéricos ha mostrado una reducción de los precios exigidos por los laboratorios productores de medicamentos innovadores. El gasto del sector público con la adquisición de ciclosporina, por ejemplo, fue significativamente menor después de la comercialización de la ciclosporina genérica, lo que

resultó en la mejoría de la atención, ya que en Brasil el Ministerio de Salud entrega este medicamento gratuitamente a los pacientes trasplantados.

Con todo, aun cuando se encuentran disponibles genéricos para el tratamiento de la mayor parte de las enfermedades crónicas, hay barreras importantes relacionadas con la falta de información y la resistencia al cambio. Muchas veces hay reticencias de los pacientes y también falta de tiempo del médico para explicar las características de los genéricos.

Por lo tanto, se reconoce la necesidad de políticas públicas para estimular la prescripción y el uso de los medicamentos genéricos, además de los esfuerzos para la implementación de normativas sobre bioequivalencia, equivalencia terapéutica e intercambiabilidad en países de Latinoamérica.

11. Ahorros potenciales como resultado de sustituir medicamentos de marca (originales o innovadores) por genéricos

Los genéricos suponen un ahorro importante respecto de los medicamentos originales, de marca o innovadores. Es un beneficio directo para el ciudadano pagar menos por el medicamento, además de la contribución para racionalizar el gasto público en medicamentos, sin que por ello baje la calidad y la eficacia.

Las razones principales para que los medicamentos genéricos posean un menor precio son, fundamentalmente:

- Ausencia de gastos de investigación: el medicamento genérico contiene un fármaco que ha sido previamente investigado, protegido por patente, y que una vez que ésta ha expirado puede ser adquirido y comercializado por diferentes empresas, de manera que en su precio no repercutirá ningún gasto relativo a este ítem.
- Reducción de los costos asociados al medicamento: relacionada con el menor costo de la materia prima tras la expiración de la patente y el aumento de la oferta; menores costos de fabricación y control por

la experiencia previa del producto; menores gastos en la promoción comercial.

En algunos países, los medicamentos genéricos son comercializados con una marca comercial, lo que no perjudica la intercambiabilidad, siempre que los criterios técnicos de la equivalencia terapéutica sean respetados.

En Estados Unidos, la FDA mantiene una publicación actualizada (*The Orange Book*) sobre la equivalencia terapéutica entre medicamentos, de manera de informar a los profesionales de la salud sobre los productos considerados intercambiables y estimular a la sustitución entre el genérico y su respectivo producto de referencia. Según la FDA, los medicamentos genéricos cuestan entre 20 y 70% menos que sus contrapartes de marca y los consumidores ahorran entre US\$ 8.000 y US\$ 10.000 millones todos los años.

Bibliografía

- Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res.* 1995; 12: 413-420.
- ANMAT. Ministerio de Salud. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y de Tecnología Médica. Resolución 627/2007 de 6 de junio de 2007. *Aprueba las Buenas Prácticas de Promoción de Medicamentos de Venta Bajo Receta*. Sitio en Internet. Disponible en http://www.anmat.gov.ar/publicaciones/boletines/profesionales/boleprof_Junio_2007.pdf.
- Arias TD. Glosario de Medicamentos: Desarrollo, Evaluación y Uso. Tapia JL, editor. PAHO *Publications*; 1999. <http://publications.paho.org>.
- Aulton ME. *Delineamento de Formas Farmacéuticas*. 2ª ed., Brasil: Artmed; 2005.
- Blume HH, Schung BS. The biopharmaceutics classification system (BCS): Class III drugs-better candidates for BA/BE waiver? *Eur. J. Pharm. Sci.* 1999; 117-121.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lei nº 9787 de 10 de fevereiro de 1999. *Altera a Lei nº 6360/76, estabelece o*

- medicamento genérico*. Diário Oficial da União. Brasília. Sitio en Internet. Disponible en <http://e-legis.bvs/leisref/public/showAct.php?id=245>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 134 de 29 de maio de 2003. *Dispõe sobre a adequação dos medicamentos similares já registrados*. Diário Oficial da União. Brasília. Sitio en Internet. Disponible en <http://e-legis.bvs/leisref/public/showAct.php?id=7904>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 16 de 02 de março de 2007. *Dispõe sobre o registro dos medicamentos genéricos*. Diário Oficial da União. Brasília. Sitio en Internet. Disponible en <http://e-legis.bvs/leisref/public/showAct.php?id=25960&word=>.
- Chacra NAB, Fagundes MJD, Pinto TJA. Marketing e Promoção de Medicamentos. In: Storpirtis S, et al. (editores) *Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008: 64-77.
- Consigliieri VO, Storpirtis S. Bioequivalência de medicamentos: objetivos, parâmetros farmacocinéticos, delineamento experimental e criterios de avaliação. *Rev. Bras. Cien. Farm.* 2000; 36: 13-21.
- Consigliieri VO, Storpirtis S, Ferraz HG. Aspectos farmacotécnicos relacionados à biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos. *Rev. Cien. Farm.* 2000; 21(1): 23-41.
- Dias CRC. *Medicamentos genéricos no Brasil: 1999 a 2002. Análise da legislação, aspectos conjunturais e políticos* [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2003. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.teses.usp.br/teses/disponíveis/6/6135/tde-26112003-223713/>
- FDA. *Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation*. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation Research (CDER–2001).
- FDA *Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations*. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation Research (CDER–2003).
- FDA *Guidance for Industry: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation*. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation Research (CDER–1995).

- FDA *Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms based on Biopharmaceutics Classification System*. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation Research (CDER-2000).
- Health Canada. *Therapeutic Products Directorate Guideline: Conduct and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies – Part A: Oral Dosage Formulations used for Systemic Effects* (1992).
- Horter D, Dressman JB. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Adv. Drug Del. Rev.* 2001; 46: 75-87.
- Lindenberg M, Kopp S, Dressman JB. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2004; 58: 265-278.
- Porta V, Chang KH, Storpirtis S. Evaluation of the bioequivalence of capsules containing 150 mg of fluconazole. *Intern. J. Pharm.* 2005; 288: 81-86.
- MERCOSUR. *Reglamento Técnico Mercosur de las Buenas Prácticas de Fabricación y Control*. OMS 92. Resolución 61/00. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.mercosursalud.org/scripts/IndexLegislacao.asp>.
- Rolim CMB, Porta V, Storpirtis S. Quantitation of Nimesulide in Human Plasma by High-performance Liquid Chromatography with Ultraviolet Absorbance Detection and its Application to a Bioequivalence Study. *Arzneimittel-Forschung* 2007; 57: 537-541.
- Shargel L, Kanfer I. *Generic Drug Product Development – Solid Oral Dosage Forms*. USA: Marcel Dekker; 2005.
- Shargel L, Wu-Pong S, Yu ABC. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. 5ª. Ed., USA: McGraw-Hill; 2005.
- Souza J, Freitas ZMF, Storpirtis S. Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. *Rev. Bras. Cien. Farm.* 2007; 43(4): 515-527.
- Storpirtis S, Mori ALPM, Yochiy A, Ribeiro E, Porta V. *Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
- Storpirtis S, Oliveira PG, Rodrigues D, Maranhão D. Considerações biofarmacotécnicas para a fabricação de medicamentos genéricos: fatores

que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. *Rev. Bras. Cien. Farm.* 1999; 35(1):1-16.

Storpirtis S, Bueno MM. A Vigilância Sanitária e a Política Nacional de Medicamentos no Brasil: Medicamentos Genéricos, Similares e Novos. In: Storpirtis S et al. (editores) *Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008: 25-36.

Storpirtis S, Rodrigues D. In vitro evaluation of dissolution properties and degradation products of omeprazole in enteric-coated pellets. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 1998; 24(11); 123-129.

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. *Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence*. 2001.

Valles JA, Barreiro M, Cereza G, Ferro JJ, Martínez MJ, Cucurull E, et al. Aceptación de los fármacos genéricos en equipos de atención primaria: efecto de una intervención educativa y de los precios de referencia. *Gac. Sanit.* 2002; 16(6). Sitio en Internet. Disponible en http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_issuetoc&pid=0213-911120020006&lng=&nrm.

WHO Technical Report Series, N° 937 – Annex 7 - *Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*. 2006. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.who.int>.

WHO Technical Report Series, N° 937 – Annex 8 – *Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral forms*. 2006. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.who.int>.

Farmacovigilancia. Hacia la prevención del riesgo

Teresa Aljaro, Paola Fossa, María Elena Sepúlveda

1. Introducción

Como en todo orden de cosas, los roles del farmacéutico han ido cambiando a través de la historia. De ser un profesional de trabajo aislado y solitario, encargado de la preparación de los medicamentos solicitados por el médico, ha pasado a ser uno que forma parte del equipo de salud desde la farmacia clínica y la atención farmacéutica, en la cual trabaja integrado con el resto del equipo en la toma de decisiones respecto a la farmacoterapia de los pacientes. Esto implica dejar de centrarse en el medicamento como fin de la profesión para hacerlo en el paciente, aunque siempre desde el punto de vista del medicamento.

Es necesario un sistema que eduque al paciente en cuanto a su patología y la medicación que para ella necesita, así como un seguimiento en el cumplimiento de la terapia indicada y una detección precoz de efectos adversos que podrían no sólo empeorar su salud, sino afectar su adherencia a los tratamientos.

2. Farmacovigilancia (FV)

Desde 1968 existe un sistema internacional de farmacovigilancia –WHO, *Programme for international drug monitoring*–, con sede en Uppsala (Suecia), que funciona como centro de farmacovigilancia internacional. En la actualidad lo componen 84 países de los cinco continentes y 24 países asociados, los que entregaron 3,7 millones de reportes en 2008. Los países de

América Latina asociados son: Costa Rica, Argentina, Cuba, Venezuela, Chile, México, Brasil, Uruguay, Perú, Guatemala y Colombia.

Desde mediados de los años 90 la farmacovigilancia ha tomado un impulso en América Latina. La evolución de los países ha sido desigual. Cuba cuenta con los mayores avances, con una red de FV basada en especialistas en farmacoepidemiología que reporta directamente a Suecia desde 1994. Otro país que se destaca es Brasil. Uruguay ha realizado esfuerzos para establecer una regulación a través del sistema público con una política farmacéutica nacional.

El marco legal para el control de los medicamentos y actividades relacionadas como la FV es difícil de resumir porque está sujeto a constantes cambios, de acuerdo con las nuevas tecnologías y los intereses económicos. En la mayoría de los países latinoamericanos, la legislación sobre medicamentos es desconocida por los profesionales tanto del ámbito jurídico como de salud y, por supuesto, la población carece también de esta información.

La FV permite que, a través de datos científicos, las autoridades puedan modificar los requisitos para el registro sanitario e incluso puedan ordenar el retiro del mercado cuando así lo amerita. También se puede comprobar la eficacia de los medicamentos y detectar los efectos adversos o tóxicos que pueden resultar de su consumo.

De los cuatro principios de la bioética, el de no-maleficencia calza muy bien en la farmacovigilancia: primero no dañar; si no se puede hacer el bien, tampoco se debe dañar, no causar daño alguno. El principio de autonomía también se afectaría si al paciente no se le educa y no se le entrega toda la información para que, en propiedad, pueda decidir lo que considere para su propio cuerpo, es decir sobre su salud y su vida. Pero esto no significa que el paciente pueda solicitar algún procedimiento o tratamiento que se oponga al principio de no-maleficencia, que es el que debe cautelar el médico y también el farmacéutico.

En los países latinoamericanos existe un porcentaje considerable de población que es atendida en los sistemas públicos y que carece del discernimiento para tomar decisiones de esta complejidad. Por ello, es necesario educar y en esto es fundamental el papel del farmacéutico. Éste, a través de la atención farmacéutica, elabora los perfiles farmacoterapéuticos de los pacientes que atiende y tiene conocimiento de todos los medicamentos que recibe, por lo que es el más autorizado para valorar el riesgo-beneficio de esa farmacoterapia.

El mayor problema actual es que los productores de medicamentos son responsables de la recolección, evaluación y reportes de reacciones adversas a medicamentos. Los profesionales latinoamericanos deben estar conscientes de esta limitación al momento de hacer un seguimiento a la terapia de un paciente.

El inicio del presente siglo ha estado marcado por escándalos suscitados por el retiro de medicamentos del mercado, lo que ha puesto en duda la capacidad de las agencias reguladoras de referencia, provocando cambios en ellas. Los programas de farmacovigilancia en América Latina deberían ser más propositivos que reactivos frente a las alertas y/o retiros de medicamentos del mercado, generando mecanismos de cooperación para el desarrollo de capacidades y para ampliar las posibilidades de funcionamiento como una red latinoamericana de farmacovigilancia, de gran utilidad para el intercambio de información.

Como una forma de motivar las actividades de la FV se ha constituido un grupo de trabajo de diferentes países y expertos de América Latina, que se incorporarán a la Red Panamericana de Armonización de la Regulación Farmacéutica (Red PARF). Esta red cuenta con financiamiento de diversas organizaciones, asociaciones y gobiernos, y su objetivo es mejorar y unificar los criterios de trabajo en América Latina. Se ocupará de los registros sanitarios, autorización de comercialización, control de calidad, vigilancia de los estudios clínicos, farmacovigilancia, intercambiabilidad de los fármacos similares y genéricos, entre otros aspectos. En resumen,

será un equipo de expertos que trabajarán unidos para lograr que América Latina tenga garantías, legislación y protección similar a la de países desarrollados.

3. Reacciones y efectos adversos a los medicamentos

Los medicamentos presentan efectos adversos conocidos que deben ser informados al paciente por el médico al momento de prescribirlos, y por el farmacéutico al momento de dispensarlos. Estas reacciones adversas o problemas relacionados con medicamentos (PRM) son una de las causas más frecuentes de consulta y asistencia en los servicios de urgencia (alrededor del 20%). La educación e información acerca del uso seguro de los medicamentos es una labor de la que deben hacerse cargo los farmacéuticos. Son profesionales corresponsables en el éxito de la farmacoterapia y, por lo tanto, cumplen un papel fundamental en la educación sanitaria de la población. Pero su labor no debe enmarcarse sólo en informar y educar sino que deben responsabilizarse por el resultado de la farmacoterapia.

Es más valiosa la contribución de la atención farmacéutica cuando determina con mayor certeza si la terapia está siendo bien seguida por el paciente. Este papel más actual del farmacéutico, aunque ya existente hace casi 40 años en el mundo, se puede desarrollar con gratificantes resultados, tanto en atención ambulatoria de pacientes como en atención de hospitalizados. En esta última, el farmacéutico integra nuevamente el equipo de salud directamente, pero ahora ya no sólo respondiendo consultas para ayudar a la mejor toma de decisiones, sino que encargándose de seguir la farmacoterapia de los pacientes ahí ingresados para verificar que corresponde con las indicaciones médicas, que no hay contraindicaciones u otras interacciones, y si la dosificación es correcta según edad, peso, y función renal y hepática. En los países desarrollados se ha comprobado la mejora en la eficacia de los tratamientos cuando un farmacéutico está apoyando, educando y vigilando el comportamiento con relación a los medicamentos prescritos por el médico. Desde el punto de vista ético, se está agregando valor a la calidad de la atención del paciente.

Los efectos adversos son inherentes a todos los medicamentos. No sabemos si algún día se logren medicamentos tan selectivos en su acción que sólo provoquen en el organismo el efecto buscado. Por ahora y desde el comienzo de la historia los medicamentos mejoran un síntoma o una enfermedad, pero afectan también otros órganos o funciones del organismo, generando así los efectos adversos. Lo que justifica su empleo es, por supuesto, que el beneficio obtenido será mayor que el perjuicio. Pero cada individuo es muy diferente de otro y existen reacciones idiosincrásicas difíciles de prever y prevenir, que aparecerán en un porcentaje bajo de la población y sólo podrán ser combatidas con una pronta detección y estrecho seguimiento.

La detección de reacciones adversas a medicamentos es una tarea del equipo de salud, pero que necesita ser comandada y dirigida por un profesional cuyo tema principal sean los medicamentos. Este trabajo requiere fluida comunicación con el resto del equipo. El farmacéutico debe crear una red de notificación de reacciones adversas para prevenir consecuencias como: empeoramiento de la patología, prolongación de la estadía hospitalaria, aumento en la frecuencia de consultas ambulatorias e, incluso, otras de mayor gravedad como la muerte, ya sea por acción tóxica directa o por descompensación de la patología existente.

4. Farmacovigilancia y principios de bioética

La deontología farmacéutica establece que el farmacéutico debe velar para que el medicamento cumpla su función sanitaria y social y no se limite a ser un bien económico regido por las leyes del mercado y la obtención de beneficios monetarios. Es decir, debe propender a que el medicamento sea considerado en la sociedad como un bien social y no un bien de consumo. Esto que parece obvio no sucede en muchas partes del mundo.

La farmacia no constituye sólo tecnología sino que es también una actividad social a la que afectan una serie de factores éticos. Tiene condicionantes sociales que cobran gran relevancia en los países en vías de desarrollo.

Por un lado, esto ha favorecido el uso racional de los medicamentos mientras que, por otro, lo ha dificultado. La bioética puede aportar una señal y una luz a la solución del problema.

Desde el principio de beneficencia, el paciente está obteniendo un bien mayor de la misma terapia que, sin educación, no sabría cómo administrar, en qué forma, a qué hora del día, con alimento o separado de ellos. Desde el de no-maleficencia, el análisis cognitivo de la terapia que el paciente recibe –tanto en el tipo de medicamentos como en sus dosis y posibles interacciones– está evitando un mal que podría ser la causa del fracaso de una terapia correctamente indicada; además, la detección de los efectos adversos que muchas veces, por desconocimiento del paciente, pasan desapercibidos o son adjudicados a otras causas.

Si consideramos el punto de vista de la justicia, el farmacéutico es el profesional idóneo para controlar el gasto en medicamentos, uno de los ítems más onerosos dentro del presupuesto de cualquier sistema de salud. Para esto se necesitan acabados estudios de costo-eficacia y una permanente actualización de los sistemas de información, que mantengan al día al equipo de salud en cuanto a los nuevos medicamentos que salen al mercado, su eficacia, costos comparativos, toxicidad, factibilidad de abastecimiento, entre otros aspectos. El principio de justicia establece también la igualdad en dignidad de toda persona, por lo que no se puede justificar discriminaciones basadas en criterios raciales, religiosos o ideológicos.

Quien padece un determinado problema de salud, y requiere por tanto la prescripción de un medicamento, siente que tiene derecho a la financiación sin límite. Pero se debe tener presente que no existe un presupuesto elástico en materia de adquirir medicamentos, ya que al hacer un uso inapropiado de un recurso dejamos a otro paciente sin el equivalente. Por ello, este principio de justicia distributiva debe ser aplicado con la equidad y responsabilidad del manejo presupuestario, porque no es lo mismo una limitación presupuestaria generada por un incremento justificado de las necesidades de un paciente o grupo de pacientes que la limitación provocada por mala gestión.

Desde la autonomía de los pacientes, éstos tienen derecho a informarse cabalmente sobre sus patologías y los medicamentos que consumen. El paciente debe saber que ciertos efectos son inherentes a sus medicamentos, pero también que el fin buscado le reporta mayor beneficio que perjuicio. Los efectos adversos deben detectarse para controlarlos, pero bajo ningún punto de vista deben ser causa de suspensión de una terapia sin antes comunicarlo al médico y/o al farmacéutico para que éstos evalúen la alternativas posibles. Por eso es importante el principio de autonomía que establece el respeto a la persona, a sus propias convicciones, opciones y elecciones.

Se espera que el consentimiento informado sea una práctica habitual en el ejercicio farmacéutico, ya que ciertos medicamentos —como anestésicos, medios de contraste radiológicos, citostáticos, etc.— tienen descritas reacciones adversas (incluso algunas de ellas fatales), lo que debe informarse al paciente, quien deberá estar enterado de los riesgos que conllevan en algunos casos los procedimientos y farmacoterapia; por lo tanto, la capacidad de decisión y autonomía debe ser respetada.

Ser autónomo significa tener una voluntad autolegisladora y un acto se considera autónomo cuando coinciden intencionalidad, conocimiento y ausencia de control externo. El principio de autonomía está en la base del nuevo marco de relación entre los profesionales de la salud y los pacientes.

Existen dos marcos éticos generales en la práctica sanitaria: en uno, el interés por la autonomía del paciente se subordina a su beneficio, mientras que en el otro, el punto de referencia es el respeto al paciente y al ejercicio de su autonomía.

El principio de no-maleficencia es más general y obligatorio que el de beneficencia. Pueden darse situaciones en que un profesional sanitario no esté obligado a tratar a un enfermo, pero sí lo estará siempre a no causarle daño. La aplicación de estos dos principios puede originar situaciones conflictivas, por ejemplo, las reacciones adversas a medicamentos. En es-

tos casos el profesional sanitario se ve impulsado a seguir la máxima de “no hacer daño, a menos que tal daño esté intrínsecamente relacionado con el beneficio por alcanzar”.

Algunos autores añaden a los cuatro principios básicos los de honestidad y eficiencia, lo cual es de vital importancia en todas las profesiones de la salud.

5. Relación farmacéutico-paciente

Uno de los principales problemas bioéticos es cómo humanizar la relación entre los profesionales sanitarios y el paciente. Este ha sido siempre el reto de la sanidad y es la tarea que tiene continuamente ante sus ojos el profesional farmacéutico. De un modo general, el comportamiento paternalista de los profesionales, la falta de atención a los síntomas que más preocupan a los enfermos, el lenguaje médico, la privación de intimidad y de libertad del enfermo, la incomunicación y el silencio agravan la situación ya crítica del paciente.

En la actualidad, en plena era de la información, con sistemas de distribución tan sofisticados –Internet y las modernas redes de telecomunicaciones–, los profesionales farmacéuticos deben hacer un análisis en profundidad del ejercicio profesional y si quieren seguir siendo profesionales con un papel social –y ser vistos así por la sociedad– deben adaptarse a los cambios.

Charles D. Hepler, en la conferencia anual de la Asociación Americana de Farmacéuticos de Hospital, de 1985, analizó la insuficiencia de informar y aconsejar como contenidos de una actividad profesional, adelantando que es necesario aceptar mayores responsabilidades en el resultado de la terapéutica prescrita y dispensada a los pacientes.

Posteriormente se introdujo el modelo biopsicosocial, el cual no entiende la enfermedad sólo como la mera ausencia de salud física, sino como cualquier alteración psicológica o social que puede determinar el estado de en-

fermedad/discapacidad de un individuo. Por ello, el tratamiento curativo ha de estar enfocado en el abordaje terapéutico de estas tres esferas, pues sólo considerando al individuo en su dimensión integral se puede garantizar con éxito una recuperación total o parcial de su enfermedad.

El medicamento es un producto fisicoquímico que no tiene su razón de ser sin un organismo en el cual actúe; por lo tanto, el farmacéutico debe tener presente que en su ejercicio profesional debe desarrollar y potenciar no sólo una relación con el medicamento sino una relación más directa con el paciente.

Los medicamentos pueden ser buenos o malos, dependiendo de si son bien o mal utilizados. Es fundamental la participación del farmacéutico clínico en la emisión de un juicio farmacológico que lleve a todos los integrantes del equipo clínico a una óptima utilización de los medicamentos.

6. Calidad, uso seguro de los medicamentos y conciliación terapéutica

La calidad de los medicamentos es el requisito que, al administrar un fármaco, permite conseguir el efecto clínico buscado, con las dosis adecuadas a la condición general del paciente, además de considerar las patologías agregadas que él posea y los efectos adversos esperables para el medicamento.

El uso seguro de los medicamentos se refiere a la confianza del médico que lo que está indicando a su paciente ejercerá con seguridad el efecto por él buscado, de manera que si fracasa pueda suponer, con suficiente certeza, que el fármaco falló por no ser el indicado, pero no por falta de calidad en ese preparado específico. El clínico seguirá buscando entonces posibles tratamientos dentro de las alternativas disponibles.

Conciliación terapéutica alude a la mantención de las terapias previas a la intervención médica, ya sea en atención abierta o cerrada, respecto de las nuevas terapias indicadas después de la intervención médica. Esto es impor-

tante por cuanto podrían producirse variaciones en el estado de salud del paciente basadas no en un empeoramiento de su condición previa sino en el cambio de terapia. Debemos evitar al máximo que esto ocurra, así como detectar también la situación inversa, que sería la de un mejoramiento transitorio según la alternativa de tratamiento empleada en cada ocasión.

Realizaremos un análisis ético de cada uno de estos aspectos de la actividad farmacéutica.

El farmacéutico desempeña un papel fundamental en la garantía de disponibilidad y uso seguro de los medicamentos, tanto en el plano industrial como en toda la red asistencial de salud en una comunidad. Debe garantizar la oportunidad, el acceso y la calidad de los medicamentos.

El respeto a la dignidad humana es la base de todo análisis ético en cualquier tema o aspecto de las ciencias biológicas que involucre seres humanos. Es este el punto de coincidencia entre las más diversas creencias y representaciones, manifestadas en consenso de la UNESCO, el pilar fundamental de cualquier enfoque y decisión que deba ser tomada en el ámbito de la salud.

Los comités de ética, asistenciales y científicos, debieran basar sus análisis y conclusiones en este principio. No resulta una práctica habitual recurrir a estos comités para las decisiones de adquisición de medicamentos para centros asistenciales, tanto en el ámbito público como privado, pero quizás ahí se encuentre una posible ayuda a la que aún no se acude.

Los medicamentos corresponden a un bien social. Este concepto lo diferencia de un bien de consumo en que las exigencias son otras y de menor trascendencia. La falta de calidad de un medicamento tiene gran trascendencia en la vida de las personas, no así la mala calidad de un producto cualquiera, en cuyo caso habrá una molestia pasajera por la pérdida del dinero gastado en algo que no cumplió el fin para el cual se adquirió. Una falla en la calidad de los medicamentos implica en cambio un empeoramiento de la salud, con graves consecuencias para las personas.

Respecto de la elección de un medicamento entre diferentes alternativas disponibles en el mercado, nos encontramos con que la industria farmacéutica es muy amplia y ofrece gran número de opciones para tratar una misma patología y, todavía, un mayor número de marcas para un mismo medicamento. Hay experiencia sobre diferencias clínicas en el efecto terapéutico de un medicamento según se trate de una marca o de otra, generando desconfianza en la población sobre aquello que no está totalmente certificado.

Por supuesto, los precios de aquellos medicamentos que por ser innovadores o provenir de laboratorios fabricantes de gran prestigio son con creces superiores a los de otros laboratorios que copian lo existente sin incurrir en gastos de investigación. Sabemos que muchas veces estos últimos no certifican la calidad de igual manera que los primeros; sin embargo, esta competencia regula los precios permitiendo mantener un cierto equilibrio e impidiendo precios inalcanzables para la gran mayoría de la población.

Si los laboratorios actuaran ceñidos a la ética y aplicaran todos los principios de respeto que hemos mencionado, podríamos descansar en la certeza de que los productos que fabrican para consumo humano reúnen todos los requisitos para ejercer su efecto, igual al menos que en el caso del laboratorio innovador, pero la realidad no es esa. Hay quienes están interesados sólo en el lucrativo negocio de la venta con amplio margen de ganancia, sin preocuparse de las consecuencias de un producto defectuoso o de calidad dudosa.

Es importante conseguir que los distintos países contemplen políticas de medicamentos que ayuden a asegurar la calidad de todos los fármacos que obtienen una licencia para ser comercializados. De este modo, médicos, farmacéuticos y pacientes podrían saber que, si han sido aprobados por los organismos reguladores, cumplen con las normas necesarias para ser distribuidos y consumidos por la población. Mientras eso no ocurra nos encontramos en la disyuntiva de conciliar un tratamiento de eficacia garantizada con un bajo presupuesto disponible y una enorme población que abastecer.

Es comprensible que al médico le cueste aceptar que, a veces, deba prescribir a su paciente un medicamento distinto del que hubiera elegido con total libertad si no estuviera de por medio el criterio económico. Incluso, si la misma patología la estuviera tratando en un paciente privado y no en uno del servicio público de salud se inclinaría muchas veces a prescribir un medicamento con marca determinada. Si se analiza desde el punto de vista del juramento hipocrático, que fundamenta la práctica médica en que su principal objetivo es “hacer el bien al paciente”, podemos entender que cualquier determinación que, a los ojos del clínico, no parezca ser la mejor de las alternativas disponibles, le da a éste la sensación de estar atentando contra su juramento.

En el mundo en que vivimos y bajo las circunstancias que nos rodean se pueden encontrar argumentos que liberan de culpa al médico en la prescripción y al farmacéutico en la selección y adquisición de medicamentos, y justifican la determinación de adquirir medicamentos de precio inferior por parte de los distintos sistemas de abastecimiento de los sistemas públicos de salud.

De los cuatro principios éticos fundamentales –autonomía, beneficencia, no-maleficencia y justicia–, los dos primeros se denominan máximos morales o deberes imperfectos. Máximos porque su aplicación viene del exterior y deberes imperfectos por cuanto puede existir en ellos una cuota no despreciable de subjetividad en su aplicación. Es así como no siempre es posible ejercer la autonomía, ya sea por falta de capacidad transitoria o permanente, o por ignorancia en los temas planteados. La beneficencia, por su parte, puede a veces ser subjetiva según quién la evalúa, pues las motivaciones e intereses de los implicados podrían de alguna manera estar influyendo sobre las decisiones tomadas.

Los dos últimos principios, en cambio, se entienden como mínimos morales o deberes perfectos. Mínimos porque son el “mínimo” al que debe aspirarse en la aplicación de criterios éticos, y perfectos porque son aplicables sin caer en la subjetividad del evaluador. El principio de no ma-

leficencia se refiere a que no dañando ya se hace un bien, y el de justicia implica que todos los seres humanos deben ser tratados de igual manera y tienen los mismos derechos, no valen aquí las diferencias por características particulares.

Hecho este análisis podemos deducir que la no maleficencia y la justicia son los primeros criterios que debemos asegurar y sólo si es posible se suman los dos restantes.

Cuando los recursos son ilimitados no es necesario realizar análisis de este tipo, pues la indicación médica va a depender directamente de los fondos disponibles, que será por tanto el único criterio que decidirá entre diferentes alternativas de medicamentos. Pero en los sistemas públicos de salud los recursos son siempre limitados y con ellos deben cubrirse las necesidades de salud de gran número de personas. Para lograr este objetivo, muchas veces se deberá tratar a un paciente con una alternativa aceptable de tratamiento en vez de la mejor para su caso, para evitar gastar en un solo paciente, tratado con la mejor de las terapias, los recursos que permitirían el tratamiento de muchos con una terapia alternativa.

Otras soluciones deben ser procuradas en el tiempo y consisten, además de las modificaciones de las leyes de medicamentos, en la obligación impuesta a fabricantes y proveedores de entregar información fidedigna sobre la calidad de cada uno de sus productos comercializados.

7. Regulación de los medicamentos

En América Latina la regulación de los medicamentos ha sido desde los años noventa una parte importante del quehacer de los ministerios de Salud de los diferentes países, los cuales han dictado leyes, normas y decretos que establecen las medidas respecto del control de los fármacos, la regulación de las profesiones médica y farmacéutica y las actividades científicas y de investigación. El marco legal se ha visto influenciado por el crecimiento de la industria y del comercio farmacéutico, por los conve-

nios económicos entre los países y por las organizaciones especializadas en salud (OPS y OMS).

Cada país ha formado sus propias agencias de regulación, las que definen directrices respecto de las certificaciones de calidad, eficacia, prescripción, expendio y almacenamiento. Existen grupos de medicamentos, como los antibióticos, que por sus implicancias en la salud pública obligan al desarrollo de consensos y protocolos de uso en toda Latinoamérica, con el propósito de reglamentar su prescripción y despacho.

Estas agencias regulatorias han definido un elemento común –el Registro Sanitario– que vela por la calidad, seguridad, eficacia y correcto uso de los medicamentos. Se otorga sobre la base de antecedentes científicos y criterios establecidos por OMS, y los países miembros de los convenios han logrado uniformidad en los criterios, existiendo cooperación e intercambiabilidad.

El crecimiento del sector farmacéutico de estos últimos diez años ha sido extraordinario, pero internacionalmente se han profundizado las desigualdades en el acceso a medicamentos de calidad, debido principalmente a la fusión de empresas farmacéuticas que, formando grandes consorcios, ejercen poder sobre los precios del mercado.

Además, la reglamentación permite –por la existencia de vacíos– que el medicamento sea tratado como un bien de consumo, lo que lo deja a merced de los vaivenes del mercado, haciendo uso del *marketing*, de ofertas y de otras técnicas para aumentar las ventas.

En ciertos países la reglamentación es nula o casi nula, y eso permite la elaboración de productos que no cumplen con estándares de calidad de materias primas, de envases o de dosificación, entre otros aspectos, obteniéndose un producto de muy bajo costo pero de calidad dudosa. Por otra parte, la industria que realiza investigación y cumple con los estándares aspira a un margen de ganancia alto, lo que impide que la distribución

de sus productos sea masiva, produciéndose inequidad en el acceso a tratamientos de medicamentos de calidad comprobada. Por eso las agencias regulatorias tienen un rol importantísimo de protección a los pacientes. Una cooperación entre los países de Latinoamérica fortalecería la entrada de medicamentos con calidad certificada. El marco regulatorio legal debería cubrir los siguientes aspectos:

- Existencia de un comité de expertos locales que dicten las bases técnicas que sustenten la ley y sus reglamentos.
- Considerar por ley el medicamento como un bien social.
- Condiciones claras y definidas para solicitudes de registros de medicamentos.
- Amplias atribuciones a las agencias de regulación para multar cuando las condiciones de almacenamiento y otras sean ignoradas.
- Definir la pureza, calidad y metodología de análisis de las materias primas.
- Definir las características exigibles a los envases, etiquetado y prospectos. En cada uno de estos casos se exigirá lo que corresponda según la norma respectiva.

Las leyes y normas son factores externos que deben aportar el marco legal en el que se mueven los profesionales responsables, pero es la ética la que debe ser aplicada en forma práctica para proteger a los pacientes.

Es importante contar con sistemas que induzcan al uso racional de los medicamentos. Se debe educar a los profesionales involucrados en los procesos de prescripción y dispensación y, por supuesto, también a los usuarios o pacientes en su consumo.

En los centros de salud, una vez que el paciente ha sido atendido y se le entrega la receta con la prescripción adecuada, se pone fin al acto clínico que resume los dos procesos: atención sanitaria y accesibilidad a un tratamiento. Es en la farmacia donde deben ser dispensados los medicamentos, bajo la supervisión de un farmacéutico.

La prescripción es el acto que vincula a los profesionales (médicos y farmacéuticos), a los directivos del hospital, a la industria farmacéutica y al paciente, y se puede establecer que los principios de la ética debieran estar presentes en cada uno de estos actores, de modo que la prescripción resultara en un beneficio seguro para el paciente.

Estas razones justifican crear en los centros asistenciales las Guías Fármaco-terapéuticas o Arsenales Farmacéuticos que indicarían las regulaciones y las modalidades de dispensación de los fármacos contenidos en ella. El Comité de Farmacia es el organismo encargado de sugerir y solicitar los protocolos de uso de los fármacos, regulando y promoviendo el uso racional de los medicamentos y protegiendo a los pacientes, de manera que exista equidad, calidad y justicia para todos los usuarios que se atienden en los centros asistenciales.

Bibliografía

- Alfonso T, Piga A. Presente y futuro de la ética y deontología farmacéutica. *El farmacéutico* 1996; 172: 81-84.
- Bolis M. Legislación y equidad en salud. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2002; 11: 5-6.
- Cortina A. *Ética aplicada y democracia radical*. Madrid: Tecnos; 1993.
- Escríbar A, Pérez M, Villarroel R; (ed.) *Bioética, Fundamentos y dimensión práctica*. Santiago de Chile: Mediterráneo; 2004.
- Esteva de Sagrera J, Martín Barea P. *Función social de las oficinas de farmacia. Dispensación y cuidado de la salud*. España: Elsevier SA; 2007.
- Gafo J. *Ética y legislación en enfermería*. Madrid: Editorial Universitas SA; 1994.
- Gracia Guillén D. *Fundamentos de bioética*. España: Pirámide; 2002.
- Grupo de farmacovigilancia INVIMA. Concepto en evolución. *Boletín de Farmacovigilancia* 2006; Suplemento al Boletín 13.
- Herrera Carranza J. *Manual de farmacia clínica y atención farmacéutica*. Sevilla: Elsevier Science; 2003.

- Kottow M. *Introducción a la Bioética*. Santiago de Chile: Editorial Universitaria; 1995.
- Lavados ME. Farmacovigilancia. Herrera J, (ed.) *Manual de farmacia clínica y atención farmacéutica*. España: Elsevier; 2003.
- López Guzmán J. Una profesión sin código deontológico. *Farmacia Profesional* 1995; Oct: 57-62.
- OMS. *Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Reacciones adversas a medicamentos*. Upssala Monitoring Center; 2005.
- Organización Mundial de la Salud. *Ethical criteria for medical drug promotion*. Geneva: WHO; 1998.
- Pérez de la Cruz A. *Metodología de la decisión ética y su aplicación clínica*. Zaragoza: Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral; 1996.
- Polaino-Lorente A. *Manual de bioética general*. Madrid: Ediciones Rialp SA; 1993.
- Ramírez J. Farmacia clínica y atención farmacéutica. Santiago de Chile: Unidad de Farmacia del Hospital del Salvador; 2007.
- Ríos R-P. *Legislación sobre antibióticos en América Latina*. Coordinador Bolis M Salvatierra R. Área Desarrollo Estrategia de salud. Área de Prevención y Control de Enfermedades OPS; 2004.
- Sánchez-Caro J. Atención farmacéutica y responsabilidad profesional. Madrid: Comares; 2004.
- Sepúlveda Maldonado ME, et al. *Modelo de gestión farmacéutica*. Santiago de Chile: Servicio de Salud Metropolitano Oriente, Hospital del Salvador; 2006.
- Vottero LD. The code of ethics for pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm* 1995; 52: 2096.

Instituciones reguladoras de los países latinoamericanos, con su página Web.

País	Agencia rectora
Argentina	Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) http://www.anmat.gov.ar/
Bolivia	Dirección General de Servicios de Salud, Ministerio de Salud y Deportes, Unidad de Medicamentos y laboratorios (UNIMED) http://www.sns.gov.bo/bolsns/FARMAW/
Brasil	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) http://www.anvisa.gov.br/
Chile	Instituto de Salud Pública de Chile http://www.ispch.cl/
Colombia	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) http://www.invima.gov.co/version1/
Costa Rica	Ministerio de Salud, Dirección de Registros y Controles. http://www.ministerioedsalud.go.cr/dirregis/index.htm
Cuba	Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CEC-MED) http://www.cecmed.sld.cu/
Ecuador	Ministerio de Salud, Dirección General de Salud. http://www.mps.gov.ec/
El Salvador	Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. http://www.mspas.gob.sv/lab
Guatemala	Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. http://www.mspas.gob.gt/
Honduras	Secretaría de Salud
México	Dirección General de Medicamentos y Tecnologías para la Salud. http://www.salud.gob.mx/unidades/dgcis/
Nicaragua	Ministerio de Salud. http://www.minsa.gob.ni/
Panamá	Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. http://www.minsa.gob.pa/farmacia.htm
Paraguay	Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DNVS) del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
Perú	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) http://www.msps.gov.py/
Uruguay	Ministerio de Salud Pública. http://www.msp.gub.uy/dgsalud.html
Venezuela	Ministerio de Salud y Desarrollo Social. www.msds.gov.ve/ Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel http://www.inhrr.gov.ve/

Ética e investigación en seres humanos

Dirce Guilhem, María Rita Carvalho Garbi Novaes

1. Introducción

La investigación biomédica puede ser comprendida de forma amplia e incluye distintas líneas de actuación. Entre éstas pueden mencionarse la investigación fundamental o básica, la investigación clínica –realizada con productos farmacológicos y vacunas, materiales y procedimientos médicos–, la investigación epidemiológica y social en salud y la investigación en servicios de salud(1).

Una de las finalidades de los estudios biomédicos es producir conocimientos generalizables que puedan contribuir a mejorar de la calidad de vida de las poblaciones(2,3). En lo que se refiere a la conducción de ensayos clínicos, las investigaciones incluyen aspectos relacionados con el diagnóstico, la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades o de situaciones de salud. En sus diferentes fases de desarrollo (I, II, III y IV) deben incluirse seres humanos, en los cuales serán probados los nuevos procedimientos y drogas. La utilización de personas en este proceso puede generar conflictos éticos si los criterios de protección de su integridad física, psíquica y moral no fuesen respetados. De esta forma, ciencia y ética deben caminar juntas para salvaguardar y promover la dignidad de las personas.

La historia de las investigaciones está repleta de ejemplos de mala práctica científica, lo que ha llevado a distintas organizaciones internacionales a elaborar y difundir declaraciones, señalando pautas éticas para la protección de los participantes en estudios clínicos. Además de esto, gran parte de los países ha creado sus propias reglamentaciones y leyes, como una for-

ma de garantizar la protección requerida en este contexto. Los problemas planteados por un ensayo clínico requieren amplia discusión. Ésta debe incluir conocimientos provenientes de los campos ético, legal y científico, además de distintos actores en el proceso de toma de decisiones.

La creación de Comités de Ética en Investigación (CEIs), para evaluar los aspectos científicos y éticos involucrados en la conducción de la investigación clínica, contribuye efectivamente a minimizar los riesgos a los que podrían estar expuestos los participantes en los estudios y para garantizar la introducción del principio de equidad en la práctica científica(4). El cumplimiento del papel del CEI está íntimamente relacionado con la capacidad de sus miembros de reconocer los posibles conflictos en la realización de una investigación. Para esto, es necesario crear y desarrollar programas de educación continua, con el fin de fortalecer las prácticas de revisión ética por parte de los miembros del CEI.

La presencia de representantes de la sociedad en los CEIs —denominada de Control Social en Salud(5)— puede contribuir a garantizar una mejor representatividad social y el respaldo comunitario para el desarrollo de investigaciones que sean coherentes con las prioridades de salud del país. Otro aspecto de la participación social en los comités está relacionado con la importancia de compartir el proceso de toma de decisiones en países y localidades donde no existe un marco normativo para fundamentar la práctica de revisión ética de los protocolos de investigación.

No obstante, es evidente la necesidad de elaborar marcos legislativos y regulatorios por parte de los gobiernos, como forma de prevenir y restringir acciones que puedan amenazar a los seres humanos y al medio ambiente.

Este capítulo presenta la experiencia y reglamentación de distintos países respecto de los requisitos éticos necesarios para efectuar la evaluación de los protocolos de investigación, así como las normativas para la organización de los comités de ética en investigación que involucra seres humanos.

2. Ensayos clínicos: pautas y guías internacionales

Entre las pautas éticas internacionales relativas al tema, merecen ser mencionados los siguientes documentos: el Código de Nuremberg(6), la Declaración de Helsinki (versiones 1964, 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004, 2008)(7, 8) el Informe Belmont(9) y las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos(10). Estas declaraciones abordan temas como: respeto por las personas; necesidad del consentimiento informado para el participante de la investigación, es decir, voluntariedad y autonomía; evaluación del balance entre riesgos y beneficios en la realización de estudios; cuestiones de justicia y de distribución de beneficios y riesgos entre los participantes; recomendaciones para la investigación en poblaciones especiales o vulnerables, tales como niños, embarazadas, portadores de enfermedades mentales y prisioneros, entre muchos otros aspectos que podrían ser mencionados.

Los tópicos apuntados por el Código de Nuremberg contribuyeron con nueva luz en las cuestiones relacionadas con la práctica científica. Esas ideas fueron posteriormente profundizadas en otras pautas, pero la esencia del documento está eternizada en su primer párrafo: “Es condición absoluta para la experimentación sobre seres humanos el consentimiento libre del sujeto que se somete a la investigación”(6,11).

La Declaración de Helsinki se encargó de ampliar el texto del Código e incluir nuevos temas para extender la protección a los participantes. La Declaración puede ser considerada un marco simbólico en el contexto de la conducción de estudios clínicos en el campo de la medicina. En las primeras revisiones del documento, realizadas en 1975 y 1983, el nuevo texto apuntó a la obligación de someter todos los proyectos de investigación a una evaluación previa y a la aprobación de un comité de ética en investigación antes del inicio de los mismos. Además de la evaluación inicial, el comité debería asumir la función de supervisar la investigación aprobada(8,12). Este fue un avance considerable, pues introdujo en la pauta de discusiones la consideración de que no siempre lo que es cien-

tífica y técnicamente posible puede ser éticamente aceptable. Después de haber sido modificada varias veces, la Declaración es utilizada actualmente como referencia para las investigaciones realizadas en distintos campos del conocimiento.

En el Informe Belmont fueron definidos los tres principios éticos básicos que debían guiar la realización de las investigaciones que incluyeran seres humanos: el respeto por las personas, la beneficencia y la justicia. Estos principios encuentran su correspondencia práctica en el consentimiento informado, el balance entre riesgos y beneficios y la distribución equitativa de la participación en las investigaciones. De esta forma, sirven como justificación básica para muchos de los preceptos éticos particulares y evaluaciones de las acciones humanas(9). Luego de 20 años de su divulgación sigue siendo un documento de gran actualidad y es usado como referencia para la elaboración de normativas éticas en investigación.

Las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos, preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS/OMS), divulgada inicialmente en 1992 y con actualizaciones en 1993 y 2002, dirigió la atención a las sensibles cuestiones relacionadas con la realización de estudios conducidos por países desarrollados, pero realizados en los países en desarrollo y con poblaciones vulnerables(10). Esta misma organización elaboró pautas adicionales para la realización de estudios epidemiológicos (Pautas Internacionales para la Revisión Ética de Estudios Epidemiológicos), de 1991, actualmente en fase final de revisión(13).

En un ambiente más pragmático, Estados Unidos estableció en 1953 que la revisión de los proyectos de investigación que necesitasen ser sometidos a evaluación por un comité de ética debían ser evaluados por los Institutos Nacionales de Salud (NIH)(14). Posteriormente, esta obligación fue extendida para todos los proyectos de investigación financiados con fondos públicos y fueron creados los Comités de Revisión Institucional (*Institutional Review Board*, IRB), dependientes directamente del NIH.

La primera definición de normas básicas para la protección de personas que participan como sujetos de investigación, elaborada y difundida en 1974, es el Código de Regulaciones Federales de los Estados Unidos(15,16). Esta descripción fue posteriormente reforzada por medio de las regulaciones de la *Food and Drug Administration* (FDA), a las cuales fueron sometidas todas las compañías farmacéuticas durante la realización de investigaciones clínicas y del proceso de registro de nuevos medicamentos y productos para la salud.

Posteriormente, otras organizaciones internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS)(17,18) y la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) (19) han liderado procesos que incluyen elaboración, consulta amplia a los actores involucrados en la práctica científica y divulgación de documentos relacionados con la investigación en salud. No obstante aquello, la existencia de documentos internacionales para regular la realización de investigaciones que involucren seres humanos es apenas el primer paso para garantizar la protección de los participantes. Estos documentos deben encontrar correspondencia en las leyes y reglamentos de cada país, que deberán ser elaborados considerando el contexto en el que se llevan a cabo las investigaciones.

Un documento importante, elaborado por la Conferencia Internacional de Armonización (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, ICH), titulado “*Guidelines on Good Clinical Practice*”, de 1996(20), normaba la supervisión del diseño de los estudios clínicos realizados en Estados Unidos, Japón y Europa. Todos los medicamentos y productos médicos que posteriormente solicitasen el registro en las agencias regulatorias de estos países debían seguir estas normativas como forma de asegurar que los datos generados fuesen mutuamente aceptables. Estas pautas fueron adoptadas por todos los países e instituciones que realizan investigación clínica en la actualidad. El documento señala que todas las investigaciones deben ser sometidas a una evaluación ética por un comité regularmente

constituido antes del inicio del estudio. Además, destaca la necesidad de capacitación técnica de los investigadores responsables por la conducción del estudio, comprobada en su *curriculum vitae*. Esto demuestra la importancia de unir ciencia y ética.

Junto con este movimiento internacional, el Tratado del Mercado Común del Sur (Mercosur) acordó la Resolución N° 129/1996, “Buenas Prácticas Clínicas” (21). Tomando como referencia la normativa antes mencionada, esta resolución señala que en la investigación en farmacología clínica, la autorización, el acompañamiento y las responsabilidades de los investigadores y de los patrocinadores son requisitos éticos indispensables. Apunta a la necesidad de obtener información preclínica y clínica de los fármacos en investigación, como forma de garantizar la protección de los participantes incluidos en las etapas siguientes de experimentación.

Un último documento que importa mencionar fue publicado en 2000 y actualizado en 2007 por el Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA. “Consideraciones Éticas en Ensayos Biomédicos para Prevención del VIH” aborda los requisitos éticos fundamentales para el desarrollo de vacunas preventivas para el VIH (22). Las políticas de acreditación de los centros que realizan este tipo de investigación deben ser coincidentes y cumplir las normativas científicas y éticas para el desarrollo de investigaciones de calidad apuntando hacia la innovación.

3. Ensayos clínicos: marco regulatorio en algunos países

Algunos países han avanzado más rápidamente en la elaboración de reglamentaciones y leyes como marco legal de investigaciones biomédicas en salud. Entre los países latinoamericanos pioneros se encuentran Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México, Nicaragua, Perú y Venezuela. Otros ejemplos incluidos aquí muestran la situación en países desarrollados, como Estados Unidos y los de Europa.

Colombia es un país con una larga historia en la dictación de leyes que buscan impulsar la investigación en salud. Desde 1975, con la promulga-

ción del Decreto N° 526, han ocurrido avances significativos en desarrollo científico y tecnológico en el área de salud. En 1990, a partir de la publicación de la Ley N° 29, se incorporó la ciencia y la tecnología a los planes y programas de desarrollo económico y social del país. Parte de la reglamentación de dos leyes elaboradas en este mismo año –la N° 10/1990 y la N° 29/1990– estuvieron basadas en la Resolución N° 8430/1993 del Ministerio de la Salud, conocida como “Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud” (23).

Brasil es un ejemplo de desarrollo rápido del proceso de revisión ética de protocolos de investigación que involucra a seres humanos. El primer documento oficial para reglamentar la investigación en salud fue la Resolución N° 01/1988, elaborada y difundida por el Consejo Nacional de Salud del Ministerio de Salud (CNS/MS). Puede ser considerado un marco importante, ya que incluía recomendaciones relativas a la creación de comités de ética en las instituciones que realizaban investigación en salud y, además, enfatizaba la importancia de la obtención de consentimiento informado (CI) de los sujetos incluidos en los estudios. Coincidente con la Resolución, el formato del CI debía explicitar los procedimientos del estudio, los riesgos a que estarían sometidos los participantes y las condiciones de independencia para participar voluntariamente en la investigación o, aun, para negarse a participar. El proceso de reclutamiento debía ser libre de cualquier forma de coerción o coacción (24).

Sin embargo, este documento no encontró acogida entre los investigadores e instituciones de investigación. Justamente por esto fue elaborada y divulgada una nueva Resolución, la CNS N° 196/96, “*Diretrizes e Normas Reguladoras para Pesquisas Envolvendo Seres Humanos*” (Pautas y normas reguladoras para investigaciones que involucren a seres humanos), actualmente en vigor. Esta normativa estableció los requisitos éticos para autorizar las investigaciones con participantes humanos, señalando la necesidad de la obtención del consentimiento informado (denominado “consentimiento libre y esclarecido” (TCLE) en Brasil). Este documento garantiza al potencial participante la libertad de aceptar o no ser sujeto de

la investigación, teniendo también la alternativa de retirar su consentimiento en cualquier fase de la investigación, sin penalización y sin perjuicio a su cuidado(25).

La publicación de la Resolución CNS N° 196/96 permitió la creación del Sistema Brasileño de Revisión Ética de las Investigaciones –denominado Sistema CEP/CONEP. Está conformado por una Comisión Nacional de Ética en Investigación (CONEP) y por casi 600 comités de ética en investigación institucionales localizados en las cinco regiones y en todos los estados del país(26,27).

El rápido desarrollo científico y tecnológico en el área biomédica demostró la necesidad de ampliar la reflexión ética a situaciones específicas. Fueron creadas pautas complementarias para áreas temáticas especiales, como es el caso de las resoluciones CNS 251/1997 (nuevos fármacos, vacunas y tests diagnósticos); CNS 292/1999 (protocolos de investigación con cooperación internacional); CNS 303/2000 (reproducción humana); CNS 304/2000 (investigación con poblaciones indígenas o nativas); CNS 340/2004 (genética humana); CNS 346/2005 (proyectos multicéntricos), y CNS 347/2005 (conservación de material biológico)(28).

En Chile las actividades desarrolladas por los comités de evaluación ético-científica de los protocolos de investigación siguen la Norma Técnica General N° 57 de 2001, que se encuentra vigente, ya que no fue derogada por alguna norma difundida posteriormente y porque su contenido no fue incorporado a la Ley de Investigación actual. Sin embargo, esta nueva ley afectó a la Norma Técnica N° 57 en lo que se refiere al acta de consentimiento; de acuerdo con dicha ley, debe suscribirse ante el director del establecimiento en el cual se desarrollará la investigación. Además de esto, la mención que hace la Norma a los servicios de salud debe ser comprendida por su referencia a las actuales Secretarías Regionales Ministeriales de Salud (SEREMI's), al haberse modificado la estructura del sistema de salud(29).

Argentina publicó en 1996 la Ley N° 24.724, a partir de la cual fueron creados los comités de bioética clínica para reflexionar y señalar alternativas en casos conflictivos de la práctica clínica en las instituciones de salud. Por otro lado, centros de excelencia que realizan investigación biomédica instituyeron comités de ética en investigación para garantizar que los proyectos allí desarrollados pudieran cumplir con los requisitos éticos requeridos para la conducción de la investigación biomédica(30).

En 1999 fue publicada en Venezuela la primera edición del Código de Bioética y Bioseguridad, que tuvo como consecuencia la creación de la Comisión de Bioética y Bioseguridad, instalada el 21 de junio del mismo año. El Código presenta en su capítulo 1° las “Normas para la investigación biomédica con humanos”, en las cuales se discuten los aspectos éticos y las recomendaciones para la conducción de investigaciones consideradas éticas(31).

Perú ha regulado recientemente el tema de la investigación clínica en seres humanos. Con la aprobación del primer Reglamento de Ensayos Clínicos para el país, el Instituto Nacional de Salud (INS) representa la autoridad nacional encargada de aprobar la realización de ensayos clínicos y de velar por el cumplimiento de las normas que orientan la conducción de estas investigaciones. En julio de 2006 se aprobó este Reglamento y el 8 de junio de 2007 su modificación, la versión que actualmente está siendo utilizada en Perú(32-34).

México tiene una historia un poco distinta. La Comisión Nacional de Bioética (CNB) fue creada en 1992, pero la reglamentación de sus acciones data de 2005, con el Decreto Presidencial de 7 de septiembre de 2005 que señala diversos compromisos de la CNB para el cumplimiento de su misión y objetivos(35). Los más importantes para efectos de este documento son los siguientes:

- fomentar la enseñanza de la bioética, particularmente en lo relativo a la atención médica y la investigación en salud;
- promover en las instituciones de salud pública y privadas la organi-

zación y el funcionamiento de comités hospitalarios de bioética y de comités de ética en investigación, de acuerdo con las disposiciones jurídicas aplicables, así como apoyar la capacitación de los miembros de dichos comités;

- establecer y difundir los requisitos éticos y las normas de funcionamiento de los comités hospitalarios de bioética y de los comités de ética en investigación para el mejor desarrollo de sus actividades.

En el ámbito de atención en salud en Nicaragua no se han conformado comités de ética en las instituciones. No obstante, hay iniciativas para desarrollar su creación, entre las cuales destacan la elaboración de formatos de consentimiento informado en el Hospital Alemán Nicaragüense y la existencia de un Código de Ética en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, aprobado por la dirección del hospital. En agosto de 2007, por iniciativa de la Dirección de Regulación Sanitaria y de la Dirección de Docencia e Investigación del Ministerio de la Salud, se conformó un comité *ad hoc* del Ministerio para revisar los protocolos de investigación provenientes de instituciones extranjeras y de industrias farmacéuticas(36).

En Estados Unidos, los *Institutional Review Boards* (IRBs) fueron la primera forma de institucionalización del proceso de revisión ética de protocolos. Tienen la finalidad de supervisar y controlar los aspectos científicos y éticos de las prácticas de investigación que incluyan la participación de seres humanos. Sin embargo, existe un conjunto de agencias e instituciones gubernamentales que actúan en los distintos aspectos de la reglamentación ética. Los Institutos Nacionales de Salud (NIH), el Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) y la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) establecen las reglas para el monitoreo del sistema de revisión ética, capacitación de investigadores y de miembros de comités de ética en investigación, registro y acreditación de los comités, así como casos de conducta impropia en este ámbito. La Oficina para la Protección de los Seres Humanos en la Investigación (OHRP) elabora pautas éticas y material educativo para ser usado por las instituciones, con el fin de garantizar los intereses y derechos de los participantes(12). El registro del

comité debe ser efectuado por medio de la presentación de los currículos de los miembros, pero la aprobación le cabe al OHRP.

Por su parte, el Consejo de Ministros de la Unión Europea, en 2001, adoptó una política sobre ensayos clínicos que se hizo efectiva para los 44 Estados Miembros a partir de 2004. Paralelamente, el Consejo de Europa elaboró un Protocolo sobre Investigaciones Biomédicas, adicional a la Convención sobre Derechos Humanos y Biomédicos, puesto en vigor en 1997(37).

Un ejemplo interesante ocurrió en España. La Ley de 1990, en su Artículo 10º, Parágrafo 01, señala que un Comité Hospitalario de Ética de Investigación: "...ponderará los aspectos metodológicos, éticos y legales del protocolo propuesto, así como el balance de riesgos y beneficios...". Además de esto, presenta un resumen de los deberes que deben cumplirse en todos los casos en que se involucra a seres humanos en la investigación clínica(38). En este país, todos los comités de evaluación de ensayos clínicos son acreditados como tales por el Ministerio de Sanidad Español(39). La forma como se constituyen estos comités demuestra que están inspirados casi totalmente en los *Institutional Review Board* de Estados Unidos.

4. Comités de ética en investigación: estructura, función y aplicabilidad

Los comités de ética en investigación son comisiones interdisciplinarias que se localizan en las instituciones. Sirven para promover la reflexión personal y colectiva con el objetivo de fortalecer las actitudes y prácticas éticas de las personas involucradas en el proceso de revisión y conducción de las investigaciones. La principal función de este tipo de comité es proteger los derechos, el bienestar y la seguridad de los participantes en los estudios, garantizando que los métodos utilizados no los expongan a riesgos innecesarios y evaluando los aspectos éticos de todos los proyectos de investigación sobre la base de estándares nacionales e internacionales(40,41). Deben contribuir para salvaguardar la dignidad, los derechos,

la seguridad y el bienestar de los actuales y potenciales participantes en una investigación.

Además de la función protectora, los comités asumen una función consultiva, también muy importante. El CEI tiene la capacidad de evaluar y decidir sobre diversos casos y situaciones que excedan los ámbitos de un comité de ética tradicional. De esta forma, busca garantizar que la investigación pueda cumplir con los requisitos de calidad científica y ética. La situación ideal sería que antes de la evaluación ética del protocolo, las cuestiones científico-metodológicas pudieran ser evaluadas por un comité de investigación (de docencia e investigación, o cualquier otra denominación que asuma) debidamente conformado para ese fin, dado que “...la investigación sin sustento científico se considera *ipso facto* una investigación carente de ética, ya que puede exponer a los participantes a riesgos o inconvenientes sin ningún propósito”(6-10).

Esta es una condición fundamental, porque en ciertos casos la investigación con seres humanos puede atentar contra los derechos y las libertades de las personas. Por lo tanto, resulta indispensable adoptar todas las medidas disponibles para garantizar el respeto a estos derechos. En todo protocolo de investigación el investigador y el patrocinador deben adjuntar una declaración de que el proyecto será conducido en acuerdo con los requisitos éticos. Este documento debe ser entregado en el momento de la recepción del protocolo para ser evaluado por el CEI. El certificado de aprobación emitido por un comité de ética garantiza que el protocolo fue elaborado y será realizado cumpliendo las normas éticas requeridas(42).

Los comités de ética en investigación deben ser multidisciplinarios e incluir distintas perspectivas, con el objetivo de respetar la pluralidad. La composición y cantidad de sus miembros dependerá del tipo de investigación y de la cantidad de protocolos que el comité evalúe. No obstante, deberá estar integrado por personal médico de distintas especialidades con experiencia en investigación, metodólogos y profesionales de las áreas de psicología, enfermería, trabajo social, sociología, antropología, filosofía o

especialistas en bioética, abogados con conocimientos en la materia, incluyendo miembros que tengan experiencia en metodología cualitativa.

Usualmente, el número mínimo indicado es de siete miembros, considerando la equidad de género en la composición. Una cuestión importante dice relación con la representación de la sociedad por medio de miembros *legos*. Preferentemente, estas personas deben tener alguna inserción política para poder actuar como representantes de las comunidades de enfermos o de personas que sean usuarias de los servicios de salud o ciudadanos sin pericia científica o filosófica especial; personas calificadas para representar los valores morales y culturales de la sociedad, ya que ellos son los principales actores sociales en la ejecución de la investigación y pueden apoyar a la vigilancia ética para evitar la explotación de los participantes en los estudios(41,43).

Otra razón por la cual la participación de la comunidad es importante es porque su presencia podría fortalecer los esfuerzos del grupo al momento de negociar los beneficios en la investigación y minimizar la posibilidad de explotación de los participantes. Ruth Macklin afirma que una de las formas de explotación ocurre cuando los investigadores o patrocinadores se aprovechan de la pobreza, debilidad o dependencia de los potenciales participantes, usándolos para servir a sus propias metas e intereses, sin devolverles los beneficios adecuados para compensarlos(44).

La responsabilidad de un comité no finaliza con la aprobación de un protocolo. Aunque una de sus tareas más importantes sea la evaluación ética inicial y la toma de decisión para la emisión del dictamen –aprobado, pendiente o no aprobado– el comité se torna corresponsable por el desarrollo de la investigación. Por lo tanto, debe asumir durante este proceso las actividades de acompañamiento, asesoría y seguimiento del ensayo clínico, que estarán terminadas apenas con la recepción del informe final(41).

Con el objetivo de mantener la transparencia sobre el trabajo desarrollado por los CEI, éstos deben difundir ampliamente los procedimientos opera-

cionales que utilizan para el proceso de revisión ética de los protocolos de investigación. Cuestiones tales como bajo la autoridad de quién se establece el comité, cuáles son sus funciones y tareas, cuáles los requisitos para ser miembro del CEI, términos y condiciones de los nombramientos, quién se hará cargo del funcionamiento, del secretariado y del financiamiento del CEI, los procedimientos internos utilizados y los requisitos de *quórum* deben ser conocidas por toda la comunidad científica e institucional. Para evitar malos entendidos, los CEI deben actuar en acuerdo con procedimientos operativos escritos y divulgados(17,18,41,45).

El CEI debe establecer y divulgar el proceso mediante el cual elegirá a los miembros y los requisitos necesarios para concurrir: evaluación del *curriculum vitae*, entrevista personal, experiencia en investigación, capacitación en bioética o ética de la investigación. Finalizado el proceso de elección de los miembros, el director o presidente de la institución extenderá el nombramiento oficial a los miembros elegidos por el comité(41,45).

El comité debe velar porque la investigación sea conducida con toda transparencia y que las cuestiones relacionadas con los conflictos de interés, tanto económicos como académicos –presentes siempre en mayor o menor medida en este contexto–, sean solucionadas o, por lo menos, minimizadas. Además, es indispensable el apego a las reglas de integridad científica, evitando el plagio, la falsificación y la mentira, o el ocultar información relevante por no favorecer al investigador o al patrocinador(41,45).

Eventualmente, el CEI puede establecer una lista de consultores independientes que aporten experiencia especial a los miembros. Esto es importante en los casos en que los miembros del comité no posean pericia o experiencia para evaluar determinados tipos de protocolos de investigación sometidos a evaluación. Pueden ser especialistas en aspectos éticos o legales, en enfermedades o metodologías específicas, o representantes de las comunidades, de pacientes o de grupos de intereses especiales. Los consultores independientes podrán participar personalmente en las sesiones o enviar sus comentarios, pero en cualquier caso sólo tendrán derecho a

voz pero no a voto, ni a participar en las deliberaciones. Además, deberán firmar un compromiso de confidencialidad, lo que garantiza el sigilo de la evaluación(46).

5. La responsabilidad moral de los investigadores y de los integrantes del comité de ética en investigación

El debate sobre la responsabilidad requerida para la elaboración, revisión y conducción ética de los experimentos científicos incluye a los distintos actores involucrados y tiene como finalidad garantizar la dignidad e integridad humanas, una vez que el individuo se ha transformado en objeto de la tecnología desarrollada en el ámbito de la biología y la medicina(45,47). Ser responsable significa, por un lado, responder a los valores éticos que el individuo asume como persona inserta en determinado contexto social y, por otro, responder por las consecuencias de sus decisiones. La responsabilidad proporciona independencia de coacciones externas, al mismo tiempo que vincula interiormente, de forma libre y lúcida, valores éticos.

Es imprescindible emprender acciones protectoras para los participantes en los estudios, porque ellos colaboran en la producción de nuevos conocimientos que, a su vez, contribuirán para mejorar la calidad de vida de la población. Es fundamental la función de investigadores y de miembros de comités con relación a la maximización de beneficios y la minimización de riesgos y posibilidades de explotación, ya sea para los participantes o para las comunidades.

Por esta razón, y antes de emitir un dictamen aprobatorio, el CEI debe conocer profundamente el diseño y las enmiendas del protocolo, evaluar el balance entre riesgos y beneficios, los posibles efectos adversos, los conflictos de interés y las formas de minimizarlos, los resultados esperados, los requisitos éticos para garantizar la protección de los participantes, entre otras materias. A partir de la emisión del dictamen, el CEI asume junto con el equipo de investigación la corresponsabilidad por la conducción de la investigación y deberá definir la forma de acompañamiento y su-

pervisión del proceso. Si el proyecto es largo, deberá ser reevaluado periódicamente para verificar los avances y los problemas encontrados. En caso de necesidad de suspender la investigación, deberá conocer todos los documentos relacionados y citar al investigador para realizar con él una evaluación profunda de la situación(48,49).

Un requisito ético, responsabilidad tanto del CEI como del investigador, es el llenado del formulario de Consentimiento Informado (CI). Además del documento escrito, debe constar en el protocolo la modalidad de su obtención, la que debe ser libre que coerción, coacción y seducción(50). El consentimiento informado debe ser comprendido y documentado como proceso continuo y no apenas como un procedimiento formal. Deberán considerarse los siguientes aspectos: que sea un proceso culturalmente apropiado, con lenguaje apropiado y de fácil comprensión, evitando el lenguaje técnico; requiere considerar el nivel socioeconómico y educacional de los potenciales participantes; en caso de poblaciones nativas, es imprescindible tomar en cuenta las distintas cosmovisiones de estas comunidades; se debe brindar información relevante, adecuada y clara, libre de coacción, intimidación, influencia o incentivo excesivo(51).

English considera la importancia de cuatro elementos en el proceso de elaboración y obtención de este consentimiento: informaciones claras y adecuadas a la audiencia, comprensión de las informaciones brindadas, voluntariedad de la participación y, finalmente, el consentimiento personal(52). Appelbaum, Lidz y Meisel señalan los ocho elementos básicos del consentimiento: información sobre la investigación (objetivos, duración y tipos de procedimientos, destacando cuáles son experimentales); riesgos y molestias; beneficios; alternativas de tratamiento; garantía de confidencialidad; compensación (en caso de daños); identificación de una persona para contacto en el equipo de investigación; voluntariedad en la aceptación para participar y posibilidad de abandono del estudio sin restricciones o consecuencias. De acuerdo con los autores, aún se podrían agregar otros seis elementos opcionales para el establecimiento del acuerdo: información sobre riesgos no previstos; circunstancias previstas para retirar

un sujeto del estudio; costos adicionales generados por la participación; informaciones sobre discontinuación prematura; garantía de proveer nuevas informaciones que fueran generadas a lo largo de la investigación y tamaño de la muestra estudiada(53).

La obtención del consentimiento informado privilegia el principio del respeto por la autonomía de los potenciales participantes, permitiéndoles ejercer libremente el derecho de decidir sobre su participación. Pero, además de este principio, tanto el CEI como el investigador deben cerciorarse de que el protocolo cumple con los principios de beneficencia y justicia.

El primero requiere que la relación entre riesgos y beneficios sea favorable para el participante, lo que implica maximizar los beneficios y minimizar los riesgos e incomodidades para el sujeto estudiado(54). El principio de justicia obliga a que la selección de los potenciales participantes sea realizada de forma justa, es decir, que el proceso de reclutamiento o de exclusión de personas o poblaciones vulnerables o con niveles de autonomía disminuidos sea efectuado obedeciendo a requisitos estrictamente científicos y éticos, y no en función de la fragilidad de los participantes. Es necesario prevenir la explotación de personas y grupos que pueden ser utilizadas para beneficio de otros(55).

El bien de la persona debe comprenderse en el contexto y el sentido comunitario. Los extremos deben ser evitados. Por ejemplo, suponer que el individuo tiene un poder ilimitado sobre sí mismo o que debe haber sumisión irrestricta de éste a los dictámenes de interés colectivo o institucional. En el caso de las investigaciones epidemiológicas o de ciencias sociales en salud las consideraciones sobre consentimiento deben incluir la decisión de establecer contacto inicial con el líder de la comunidad y si el consentimiento se llevará a cabo de manera grupal o individual, oral o escrita. No obstante lo anterior, en cualquier tipo de investigación que involucre seres humanos es muy importante poner mayor énfasis en la protección de individuos vulnerables(56).

En el caso de la inclusión de individuos o poblaciones vulnerables –niños, pacientes psiquiátricos, personas inconscientes, moribundos, poblaciones nativas, entre otros– debe cuidarse especialmente de los mismos, pero ellos no deben ser tratados de forma paternalista o excluidos del estudio por ser tales. Otros factores de vulnerabilidad son, por ejemplo, circunstancias culturales, sociales, educacionales, dependencia jerárquica y económica, dificultad de acceso a servicios de salud, confusión entre el rol del médico y del investigador. Para este grupo de personas es importante considerar el tiempo transcurrido entre la recepción de la información y la toma de decisión; quién será la persona responsable de obtener el consentimiento y en qué condiciones se solicitará(43,56).

De esta forma, es posible verificar que las responsabilidades requeridas en el contexto de la práctica científica sean compartidas en un primer momento entre el comité de ética en investigación y el investigador, y posteriormente con otros actores involucrados, así como con la sociedad en general. El CEI contribuirá para que el investigador pueda cumplir su principal tarea que tiene una triple finalidad: servir para el perfeccionamiento personal y para cubrir sus necesidades objetivas, contribuir en la tarea de construir la sociedad por la búsqueda del bien común y mejorar el mundo(57).

6. Vínculos sociales e investigación en salud: compartiendo responsabilidades

Una investigación es considerada ética cuando sigue procedimientos estándares para elaboración del protocolo, es sometida al CEI para evaluación inicial, incluye los formatos de consentimiento informado y es conducida según los requisitos éticos aceptados internacionalmente. No obstante, no es simple para los investigadores establecer el vínculo entre pautas éticas y situaciones concretas en las cuales serán desarrolladas las prácticas investigativas y dónde se enfrentan con los sujetos concretos(58).

Esta es una situación epistemológica que viene siendo planteada sobre todo por los investigadores provenientes de las ciencias sociales. Éstos señalan

que la metodología que ellos utilizan presenta un principio de incertidumbre, resultado de la interacción procesal entre investigador y participante de la investigación. El observador participa de la observación y, al mismo tiempo, es influenciado por las personas que observa. En este contexto, es posible decir que la investigación social ocurre en un proceso continuo de cambios, en el cual la pregunta inicialmente formulada para la investigación puede variar a partir del momento que la investigación es puesta en marcha(12,56). ¿En qué medida la investigación biomédica puede asumir esta renovación? y ¿en qué medida los comités de ética en investigación estarían preparados para evaluar investigaciones sociales en salud?(56).

En primer lugar, sería necesario promover un cambio de paradigma en las relaciones entre investigador-equipo de investigación y participantes en los estudios, establecer un vínculo basado en la reciprocidad, lo que permitiría a los sujetos un papel más activo en el resguardo de la dignidad de todos los involucrados, provocando un impacto positivo en la constitución de grupos y microcomunidades de investigación. En consecuencia, sería posible incluir los potenciales sujetos de investigación y comprometerlos con los procesos de construcción del conocimiento que están en juego durante la realización de una investigación(43,56).

La sociedad moderna requiere establecer nuevas alianzas para analizar, reflexionar y distribuir equitativamente las posibilidades y resultados que emergen de la práctica científica. Es necesario construir una “comunidad científica ampliada”, por medio de la cual sea posible promover una apropiación colectiva de los saberes por parte de los actores sociales. Desde el punto de vista de la construcción social del conocimiento, se trata de abordar un nuevo nivel de complejidad, con el cual pueda englobarse al observador y al observado en sus necesidades y sus responsabilidades.

De este modo, el investigador forma parte del conjunto social no sólo como depositario del saber, sino como facilitador de la promoción del conocimiento, aquel que la sociedad le encarga para que libere sus posibilidades cognitivas y terapéuticas, mediante una actitud metodológica y ope-

rativa que integre la participación de la comunidad, desde los momentos decisionales hasta la evaluación de las acciones. Las sociedades enfrentan las crisis por medio del fortalecimiento de su organización y, por tanto, de la práctica de la solidaridad. Así, la ética no se reduce a una disciplina teórica sino que encuentra correspondencia práctica y se constituye en elemento esencial de la praxis social(56).

No todos los participantes en las investigaciones se encuentran igualmente protegidos en sus derechos por los acuerdos de la comunidad internacional y local, por la capacitación de sus profesionales o por las políticas elaboradas por sus autoridades. La persistente desigualdad en las condiciones de vida, la falta de equidad no resuelta en el acceso a bienes y servicios y la distinta práctica jurídica en los países permiten hablar de una vulnerabilidad moral diversa para los habitantes de cada nación. Esto significa que para cada país es distinto el riesgo de ver vulnerados los derechos o ignorados los principios de convivencia; por lo tanto, se debe considerar este hecho en la formulación de políticas sanitarias, planes de enseñanza y educación pública(58).

La práctica investigativa requiere más que el conocimiento de códigos, procedimientos y la labor fiscalizadora de los comités de ética, para ser éticamente eficaz. Requiere considerar a los participantes de la investigación de forma integral, como sujetos que aspiran a que sus derechos sean resguardados, pero también anhela asumir mayor participación y, por tanto, compromiso efectivo en el proceso. Ello no significa delegar en estas personas funciones y responsabilidades que no les competen, sino informarlos de manera adecuada y abrirles las oportunidades para que ejerzan libre y responsablemente su propia autonomía(59).

La ciencia adquiere vida cuando es objeto de debate público, cuando la sociedad se propone ponerse de acuerdo, cuando transforma lo que desea en algo posible de ser alcanzado, pero principalmente cuando reflexiona sobre si sería aconsejable poner límites a sí misma, del mismo modo que se hace en cualquier otra actividad social(49).

Referencias

1. Guilhem D. Pesquisas biomédicas multinacionais: ¿es posible mantener un único estándar desde el escenario de un país en desarrollo? *Perspectivas Bioéticas* 2003; 8(15): 44-66.
2. Emanuel E, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA* May 2000; 283(20): 2701-2711.
3. Emanuel EJ, Wendler D, Killen J, Grady C. What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmarks of ethical research. *JID* 2004; 189: 930-937.
4. Guilhem D, Zicker F. Introdução. In: Guilhem D, Zicker F (editores). *Ética na pesquisa em saúde: avanços e desafios*. Brasília: LetrasLivres, Editora UnB; 2007: 11-28.
5. Martins PC. *Controle social no Sistema Único de Saúde: análise da participação social e empoderamento da população usuária do sistema sanitário*. Dissertação de Mestrado. Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa. Viçosa (MG), 2007.
6. The Nuremberg Code. *JAMA* 1996; 276: 1691.
7. World Medical Association. *Declaration of Helsinki*. Helsinki: WMA; 1964.
8. World Medical Association. *Declaration of Helsinki*. Seoul: WMA, 2008. Sitio en Internet. Disponible en: <http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf>. [2009 Feb 22].
9. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research (USA). The Belmont Report: ethical principles and guidelines for the protection of the human subjects of research. In: Reich WY, org. *Encyclopedia of bioethics*. New York: Macmillan; 1995. p. 2767-2773.
10. Council for Internacional Organizations of Medical Sciences (CIOMS). *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*. Geneva: CIOMS/OMS, 2002.
11. Escobar JT (editor). *Códigos, convenios y declaraciones de ética médica, Enfermería y Bioética*. Bogotá: Ediciones El Bosque; 1998.
12. Guilhem D, Diniz D. *O que é ética em pesquisa*. São Paulo: Brasiliense; 2008.

13. Council for International Organizations of Medical Sciences. *International guidelines for ethical review of epidemiological studies*. Geneva: CIOMS/WHO; 1991 y 2008.
14. Rodríguez GH. *Comentarios al Código de Ética y Deontología Médica*. Pamplona. Eunsa. 1992.
15. United States of America. *Code of federal regulations*. Washington, DC: EPA, 1991.
16. Salas S. *Estructura y función de los comités de ética de la investigación clínica*. Bioética, cuaderno 3. Santiago de Chile: Programa Regional de Bioética; 1996.
17. World Health Organization. *Operational guidelines for ethics committees that review biomedical research*. Geneva: WHO/TDR; 2000.
18. World Health Organization. *Surveying and evaluating ethical review practices. A complementary guideline to the Operational guidelines for ethics committees that review biomedical research*. Geneva: WHO/TDR; 2002.
19. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization. *Universal declaration on bioethics and human rights*. Paris: UNESCO; 2005.
20. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use (ICH). *Harmonized tripartite guideline – guideline for good clinical practice – ICH/GCP Guideline*. Geneva: ICH; 1996. Sitio en Internet. Disponible en: <http://www.ich.org/cache;compo;276-254-1.html>. [2008 Mayo 22].
21. Mercosul. Grupo Mercado Comum. Resolução nº 129/96. *Boas práticas clínicas*. Disponible en: <http://www.ufrgs.br/bioetica/bpcmerco.htm>. [2008 abr -3].
22. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. *Ethical considerations in biomedical HIV prevention trials*. Geneva: Unaid/WHO; 2007 Sitio en Internet. Disponible en: <http://data.unaids.org/pub/Report/2007/jc1399-ethicalconsiderationsen.pdf>. [2008 Mayo 4].
23. Miranda MC, Palma GI, Jaramillo E. Ethics review committees for human research: the challenge of strengthening this process in Colombia. *Biomédica* 2006; 26(1): 138-144.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº 01/88. *Normas de pesquisa em Saúde*. Sitio en Internet. Disponible en URL: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/1988/Reso01.doc>. [2008 mar 31].

25. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº 196/96. *Diretrizes e normas regulamentadoras sobre pesquisa envolvendo seres humanos*. Brasília: Ministério da Saúde; 1996.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. *Manual operacional para comitês de ética em pesquisa*. Brasília: Ministério da Saúde, 4ª edição, 2007.
27. Hardy EB, Bento SF, Osis MJD, Hebling EM. Comitês de ética em pesquisa: adequação à Resolução 196/96. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2004; 50(4): 457-462.
28. Brasil. Ministério da Saúde. *Resoluções do Conselho Nacional de Saúde*: 240/97; 251/97; 292/99; 301/00; 303/00; 204/00; 346/05; 347/05; 370/07. Sitio en Internet. Disponible en URL: <http://www.conselho.saude.gov.br/comissao/conep/relatorio.doc>. [2008 mar 31].
29. Sotomayor MA. Regulación de la investigación biomédica en Chile. *Acta Bioethica* 2008; 14(1): 79-89.
30. Argentina. *Ley Nº 24.724, de 27 de noviembre de 1996*.
31. Venezuela. Ministerio de Ciencia y Tecnología. Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación. *Código de bioética y bioseguridad*. 2ª edición. Caracas: 2002. Sitio en Internet. Disponible en: <http://www.fonacit.gov.ve/bioetica.asp>. [2008 mar31].
32. *Reglamento de Ensayos Clínicos Perú*. Decreto supremo 017-2006-SA -29 de julio del 2006. Sitio en Internet. Disponible en: <http://www.ins.gob.pe/gxpsites/agxppdwn.aspx>. [2008 mar31].
33. *Reglamento de Ensayos Clínicos Modificado Perú*. Decreto supremo 006-2007-SA -08 de junio del 2007. Sitio en Internet. Disponible en: <http://www.ins.gob.pe/gxpsites/agxppdwn.aspx>. [2008 mar31].
34. Toia del Carpio AM. Regulación de la investigación clínica y comités de ética en Perú: crónica de cambios. *Acta Bioethica* 2008; 14(2): 193-199.
35. México. Artículo Segundo, incisos VIII y IX. “Decreto por el que se crea el Órgano Desconcentrado denominado Comisión Nacional de Bioética”. *Diario Oficial de la Federación*, 7 de septiembre de 2005. Sitio en Internet. Disponible en: [http://www.ordenjuridico.gob.mx/Federal/PE/APF/APC/SSA/Decretos/07092005\(1\).pdf](http://www.ordenjuridico.gob.mx/Federal/PE/APF/APC/SSA/Decretos/07092005(1).pdf). [2008 mar31].
36. González AU, Monge MCB. Bioética en Nicaragua. *Acta Bioethica* 2008; 14(2): 200-205.

37. Schotsmans, PT. Integration of bio-ethical principles and requirement into European Union statutes, regulations and policies. *Acta Bioethica* 2005; 11(1): 37-46.
38. España. Ley Nº 25/1990 del 20 de diciembre, Del Medicamento. *Boletín Oficial del Estado*.
39. España. Consejo de Gobierno de la Autonomía de Madrid. Decreto Nº 39/1994 del 28 de abril. *Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid* 1994; (114): 4-11.
40. Cano del CA. Reflexiones éticas sobre la investigación científica en biomedicina desde el prisma de la universidad médica. *Episteme* 3(1), 2005. Sitio en Internet. Disponible en: <http://www.uvmnet.edu/investigacion/episteme/numero2-05/colaboracion/aetica.asp>. [2008 mar31].
41. Novaes MRCCG, Guilhem Dirce, Lolas F. Dez anos de experiência do Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Brasil. *Acta Bioethica* 2008; 14(2): 185-92.
42. Bankowsky Z. Howard-Jones N. *Human Experimentation and medical ethics*. Ginebra: Editorial; 1981.
43. Lolas Stepke F. *Bioética*. Santiago de Chile: Editorial Universitaria; 1998.
44. Macklin R. Ética de la investigación internacional: el problema de la justicia hacia los países menos desarrollados. *Acta Bioethica* 2004; 10(1): 27-37.
45. Guilhem D. Responsabilidade ética da instituição e do patrocinador. *Revista de Saúde do Distrito Federal* 2004; 15(n. ½): 33-40.
46. Luengas I, Feinholz D, Soberón G. *Comisión Nacional de Bioética. Su quehacer, su entender*. México: CNB; 2006.
47. Jonas H. *Técnica, ética e medicina: la práctica del principio de responsabilidad*. 1ª ed. Barcelona: Paidós; 1997.
48. Levine RJ. Informed consent: some challenges to the universal validity of the western model. *J Law Med Ethics* 1991; 19: 207-213.
49. Garbin CAS, Garbin AJI, Moimaz SAS, Gonçalves PE. Evaluación de la percepción de los alumnos brasileños de postgrado acerca de la investigación con seres humanos. *Acta Bioethica* 2007; 13(1): 115-121.
50. Cassel EJ. Consent or obedience? Power and authority in medicine. *NEJM* 2005; 352(4): 328-330.

51. Butta Z. Beyond informed consent. *Bulletin of the World Health Organization* 2004; 82(10): 771-778.
52. English DC. *Bioethics: a clinical guide for medical students*. New York: Norton; 1994.
53. Appelbaum PS, Lidz CW, Meisel A. *Informed consent: legal theory and clinical practice*. New York: Oxford, 1987.
54. Gracia D. *Primum Non Nocere*. Madrid: Real Academia de Medicina; 1990.
55. Kottow M. *Introducción a la Bioética*. Santiago de Chile: Editorial Universitaria; 1995
56. Rovalletti ML. La investigación biomédica actual: un cuestionamiento a la sociedad en su conjunto. *Acta Bioethica* 2003; 9(1): 105-111.
57. Drane JF. El desafío de la equidad. En: Lolas F. (editor) *Bioética y cuidado de la salud*. Santiago de Chile: Programa Regional de Bioética OMS/OPS; 2000.
58. López MJ, Rueda L, Valdebenito C, Lolas F. Ciudadanía y sujetos de investigación. *Persona y bioética* 2003; 7(18). Sitio en Internet. Disponible en: <http://educacionyeducadores.unisabana.edu.co/index.php/personaybioetica/article/view/954/18>.

Ética y ensayos clínicos: preguntas y dilemas

Fernando Lolas Stepke

1. Justificación y finalidades del control ético de la investigación

El principal objetivo de la supervisión ética de la investigación en sujetos humanos es evitar la explotación(1). Ello supone un análisis de riesgos, daños y beneficios (*proporcionalidad*), un respeto de la voluntad y autonomía de las personas y una consideración de los beneficios sociales de la investigación. Una buena investigación armoniza lo *apropiado* (según el estado del arte), lo *bueno* (por hacer bien a quien realiza la actividad y a quien recibe sus efectos) y lo *justo* (sus beneficios se distribuyen equitativamente a toda la sociedad)(2).

El proceso social denominado investigación científica incluye la *invención* conceptual, la *innovación* de prácticas y la *transformación* personal, institucional y social(3). Tiene una “valencia cultural” diferente según la sociedad en que se practica. En países alfabetizados científicamente (*research-intensive countries*) la consideración social de la actividad investigativa es distinta de aquellos en los cuales otras actividades se consideran más urgentes o prioritarias. La ciencia como profesión, en el sentido de Max Weber, debe ser estudiada en su contexto cultural, social y económico. Esto tiene implicaciones no solamente para comparar estudios sino también para comprender las obligaciones morales y diferencias en el tratamiento de los sujetos experimentales (o participantes), especialmente en estudios transnacionales o multicéntricos.

Como práctica social, la investigación está sujeta a controles sociales. Tradicionalmente, la investigación médica tiene como principal regulador la

conciencia moral del estudioso individual. A ello se añade la supervisión ejercida por la comunidad científica (comunidad de pares) y las normativas emanadas de la autoridad política (el Estado y sus leyes). La historia del movimiento bioético revela que este control por parte de los científicos y sus comunidades, en algunas áreas, se considera insuficiente y ello ha derivado en la preparación de normativas escritas, leyes específicas e instituciones sociales que demandan estándares éticos (comités y comisiones). Emanuel y Grady proponen cuatro “modelos” para la regulación de la investigación clínica: *paternalismo* del investigador, *proteccionismo* regulatorio, *acceso* de los participantes y *asociación* colaborativa. Aunque esta taxonomía parece amplia, es conveniente destacar el autocontrol de los propios grupos profesionales(4).

Si bien idealmente la investigación clínica es una colaboración entre expertos y legos, la evolución indicada traduce desconfianza de la sociedad general hacia los científicos. No siempre la *filantropía* (amor a la humanidad) se acompaña de *filotecnia* (amor al arte) o *autofilia* (amor propio). Los dilemas éticos y los conflictos de interés –económicos, de poder y de prestigio– exigen supervisar los trabajos mediante procedimientos formales, uniformes, transparentes e independientes de los investigadores y los patrocinadores. El poder de la industria transnacional, expresado en incentivos y eventualmente selección de lo publicable, puede distorsionar los resultados primarios, usados luego en metanálisis, directrices para el tratamiento y planeación económica(5). En algunos países intensivos en investigación, ésta es financiada en más de un 60% por la industria. Ello dificulta aplicar normas éticas uniformes y no impide incentivos desproporcionados o adulteración de resultados(6).

Un estudio en sujetos humanos está justificado si aporta nuevos conocimientos, es beneficioso para quienes lo ejecutan o reciben sus productos y existe real incertidumbre sobre su resultado. Esta incertidumbre puede ser generalizada en la comunidad de expertos (lo que se llama “*clinical equipoise*” o indiferencia) o ser propia del investigador y su grupo. En este segundo caso, puede ser incertidumbre no culpable, si toda la comunidad

ignora algunos hechos, o culpable, si la ignorancia es simplemente fruto de una inadecuada evaluación de las informaciones disponibles. Este aspecto no suele ser adecuadamente considerado en los sistemas académicos o comerciales que a veces obligan a realizar investigaciones innecesarias para acrecentar el acervo. Es éticamente discutible una investigación que supone gastos, riesgos y tiempo si sirve sólo para cumplir con exigencias académicas o aumentar ingresos. Ello plantea el tema de las prácticas investigativas de los estudiantes de posgrado, que a veces cumplen un ritual sin aportar nuevos conocimientos.

2. El ensayo clínico aleatorizado²

La investigación es un proceso sistemático para producir conocimiento válido, generalizable y confiable, no la simple acumulación de datos o informaciones. Cabe distinguir entre métodos para recolectar, métodos para organizar y métodos para comunicar conocimiento, el cual no es simple información sino *información organizada* en vistas de algún interés social (cognoscitivo, estético, magisterial, comunicativo, utilitario, por ejemplo).

La moderna industria farmacéutica debe su influencia y poder a la introducción de sustancias con valor terapéutico, fruto de cuantiosas inversiones en prospección e investigación. Su prestigio y poder derivan de la pureza metódica de los ensayos, de la solvencia de los investigadores y del monopolio transitorio representado por la protección de la propiedad intelectual e industrial (patentes)(7).

Intuitivamente, puede considerarse útil comparar un nuevo tratamiento con el habitual o establecido. Este ensayo clínico *abierto* o *libre* adolece de limitaciones. Por ejemplo, las personas tratadas con el nuevo producto pueden diferir de aquellas del registro histórico, las enfermedades pueden

² En la lengua española el adjetivo “aleatorio” equivale a azaroso. Al verbalizar la construcción, se trata de indicar no solamente que se deja libre juego al azar sino que ello es logrado deliberadamente mediante procedimientos técnicos específicos.

no ser iguales por cambios en su patoplastía o técnicas diagnósticas, la eficacia puede deberse a factores simbólicos o sociales, o puede haber cambios significativos en las condiciones generales del tratamiento.

La noción de aleatorización (*randomization*), al controlar la influencia del azar, permite certidumbres independientes de las creencias o deseos individuales de los investigadores, los financiadores o los sujetos experimentales. Técnicas adecuadas de muestreo y diseños estadísticamente apropiados permiten discernir los factores significativos que inciden en los resultados. Debe considerarse la elección de los individuos objeto del estudio, los efectos no atribuibles al tratamiento (mediante *placebo* u otros procedimientos como el *doble ciego* o el *cross-over*) y el tratamiento estadístico de los datos mediante procedimientos apoyados en las teorías de la probabilidad y los grandes números.

Este modelo es tan influyente que se emplea en el estudio de tratamientos como la psicoterapia, intentando replicar las condiciones del ensayo farmacológico, o intervenciones sociales, en las cuales el número y complejidad de las variables hacen difícil su adecuado control.

La calidad de un estudio se refleja en los métodos. Entre ellos, la configuración de la muestra que permite generalizaciones es crucial. No solamente desde el punto de vista técnico. La mayoría de los dilemas éticos se plantea por la forma en que las muestras o poblaciones se escogen o tratan desde el punto de vista ético. No todo lo factible es legítimo si se respeta el carácter social de la investigación para la salud.

Los dilemas éticos se refieren al modo de configurar las muestras, al uso de equivalentes simbólicos inertes (*placebos*), al tiempo suficiente y necesario para tener conclusiones sólidas y a la confidencialidad en el manejo de los datos, entre otros aspectos.

De la etapa proteccionista, que intentaba limitar las intervenciones, especialmente en grupos vulnerables, se ha pasado a una en que la equidad se extiende al derecho a participar en un estudio. Excluir ciertos grupos como

mujeres en edad fértil, niños o ancianos priva a los médicos de informaciones útiles para tratar a sus miembros. El uso del *placebo* inerte cuando existen tratamientos eficaces es motivo de controversia. La estigmatización de grupos humanos por investigaciones en sus miembros exige, al igual que para los datos individuales, manejo cauteloso y confidencial de las informaciones.

3. Las fases de la investigación clínica farmacológica

La investigación clínica farmacológica se divide en fases. Cada una de ellas plantea dilemas técnicos y éticos.

La etapa preclínica empieza con la prospección, síntesis o diseño de moléculas. No supone intervención de sujetos humanos pero sí pruebas *in silico* (computadores), *in vitro* (en tejidos o condiciones especiales) e *in vivo* (en animales). Puede haber problemas éticos al priorizar áreas de pesquisa o desarrollo y no existir interés en moléculas para tratar dolencias de grupos marginales o pobres por su baja rentabilidad (*neglected drugs*, productos desatendidos). El empleo de tejidos plantea problemas, especialmente si no ha sido autorizado por los donantes. La propiedad intelectual, la difusión de los resultados, el espionaje industrial, son aspectos éticos relevantes en esta etapa.

La llamada fase I ensaya el producto para probar su toxicidad y emplea muestras pequeñas de sujetos sanos. La fase II estudia seguridad, eficacia y bioequivalencia en grupos pequeños de enfermos. La fase III involucra estudios amplios para demostrar eficacia, seguridad y refinar indicaciones. La fase IV, posterior al lanzamiento público y parte de la difusión de mercado, involucra miles de pacientes e intenta identificar efectos secundarios, nuevas indicaciones o afianzar presencia entre los médicos.

Los desafíos éticos son distintos según la fase. Deben considerarse la equidad en la selección de los participantes, la comunicación adecuada de los formularios para el consentimiento o el asentimiento, la confidencialidad para los datos que lo ameriten y la duración del estudio, especialmente si

hay efectos notorios, positivos o negativos, en etapas precoces. La utilización de *placebos* es un tema de importancia, con opiniones diferentes sobre su empleo correcto, considerando que algunos estudios no pretenden demostrar eficacia sino dilucidar mecanismos de acción.

4. Malentendido terapéutico

En la investigación farmacológica se puede encontrar una interferencia conocida como “malentendido terapéutico”. Se debe, especialmente en países con débiles sistemas de investigación, a la confusión entre los papeles sociales de terapeuta, médico tratante e investigador. También a expectativas de los sujetos, quienes erróneamente pueden creer que, por afán de servicio o preocupación por su bienestar, reciben tratamientos personalizados y adecuados para su caso. Estas dos equivocadas percepciones pueden alterar la apreciación de los resultados. Además de constituir falla metódica, pueden ser éticamente enjuiciables si la descripción del estudio es ambigua respecto de los beneficios esperables.

La equidad también incluye el derecho a ser sujeto. En realidad, como lo demostró la epidemia de HIV/SIDA, muchos enfermos ven en los ensayos clínicos la única posibilidad de acceder a un tratamiento que pudiera representar una esperanza de curación. Esta percepción puede ser errónea o estar influida por deseos individuales de experimentar sensaciones.

5. Estudios multicéntricos

Cuando varios centros participan en una investigación pueden presentarse dificultades adicionales. Principalmente, la heterogeneidad de investigadores, instituciones y entornos jurídicos. Como la investigación es un proceso social influido por la cultura, la economía y las expectativas no debe extrañar que deban considerarse factores ausentes en los estudios monocéntricos. Respetando las diversidades, es recomendable que cada institución participante efectúe su propio análisis técnico y ético, lo cual incide en los tiempos de evaluación y decisión. Conceptos distintos sobre

integridad profesional, prestigio de las instituciones y jerarquía de los investigadores suelen ser aspectos no fácilmente ponderables. La publicación de resultados puede afectarse por conflictos entre los investigadores, presiones de los financiadores o acceso insuficiente a los datos. En ocasiones, escritores profesionales redactan informes sin haber participado en el diseño o la ejecución del estudio, lo cual plantea el problema de la autoría y, correlativamente, el de la responsabilidad por lo publicado.

6. Efectos secundarios y protección de los participantes

Una tarea importante del comité de ética de la investigación es ponderar riesgos, evitar daños y respetar a las personas, impidiendo la explotación y lesiones a su dignidad e integridad. Pueden aparecer efectos indeseables o imprevistos que deben ser protocolizados o evitados. Es aconsejable no solamente asegurar que los participantes reciban cuidado en caso de accidentes o daños sino también prevenir éstos o anticipar sus consecuencias mediante seguros adecuados. Aunque la opinión sobre las funciones “protectoras” de los comités haya variado, la confianza de las personas asegura una colaboración eficaz y la mantención de la relación fiduciaria con el sistema de pesquisa científica(8). Por ello, la formación de los investigadores clínicos debe considerar su actuar prudente. Debe evitarse la precoz “judicialización” de las relaciones entre los participantes del proceso investigativo y asegurar que los estudios no solamente sean aprobados al comienzo sino continuamente observados para contrarrestar efectos negativos, cambios en las condiciones del estudio o efectos más precoces de lo esperado. La duración de un estudio es éticamente relevante, pues el tiempo cambia las condiciones iniciales, los sujetos y las instituciones. A veces, obliga a cambiar los protocolos.

7. Beneficios para la comunidad

Un dilema difícil plantean los beneficios para la comunidad en cuyos miembros se realizan estudios. No es infrecuente que instituciones del “primer mundo” realicen estudios en naciones menos avanzadas o con

regímenes jurídicos más permisivos. Se expone a los miembros de algunos grupos a riesgos y se obtienen resultados beneficiosos solamente para quienes pueden costearlos. Suele hablarse del “10/90 gap” para indicar que el noventa por ciento del progreso beneficia sólo al diez por ciento de la población. Los casos clásicos suelen interpretarse como manifestación de imperialismo (económico o ético), explotación o simplemente abuso. De allí que las pautas CIOMS y otros documentos discutan el tema bajo el concepto de “beneficios para la comunidad”, implicando que un grupo tiene derecho a beneficiarse de aquello que contribuye a desarrollar(9). El dilema se plantea cuando, aceptado este principio general, se pregunta por la forma y duración del beneficio. Sin duda, la industria no proveerá indefinidamente nuevos fármacos a los miembros de los grupos estudiados y este aspecto debe ser expresamente dilucidado antes de comenzar el estudio: quiénes se beneficiarán, en qué forma y por cuánto tiempo. Es parte del costo de la investigación en sujetos humanos extender su beneficio a la etapa posterior al estudio. Igualmente, debe considerarse el residuo útil o positivo en términos de formación de especialistas, capacidad de análisis técnico o ético, fortalecimiento institucional o adquisición de equipamiento que un estudio deja en los sitios en que se realiza. La consideración de estos factores debe hacerse al comenzar el estudio, considerar riesgos y beneficios y evitar recompensas excesivas o inapropiadas que dobleguen la voluntad de autoridades complacientes o comunidades pobres y exponga a personas a riesgos incompatibles con la dignidad o el bienestar. Aunque este tema es muy relevante en estudios multicéntricos, su inclusión en el debate deriva de una asimetría —en ocasiones con estándares dobles— entre centros de investigación avanzada y comunidades no plenamente informadas o vulnerables al incentivo inadecuado.

8. Conflictos de interés

Es usual que las revistas científicas exijan declaraciones de conflictos de interés a quienes publican. Generalmente, la atención se centra en conflictos de naturaleza económica. Por ejemplo, un investigador que es accionista de una compañía farmacéutica puede ver su juicio enturbiado por el in-

terés pecuniario al juzgar las bondades de un nuevo producto. Se supone que un médico que recibe prebendas y beneficios de una determinada compañía puede inclinarse a juicios sesgados sobre sus productos.

Tan importante como el conflicto económico es el relacionado con el prestigio o el poder. A veces el plano de estos conflictos no es individual sino institucional. Una universidad puede ver su prestigio dañado por un mal estudio que termina en desenlace ingrato y podría influir sobre sus miembros o la opinión pública con el fin de evitar la publicidad.

En general, conflictos de interés son situaciones en las cuales una motivación secundaria se impone a una primaria y ésta se revela pero la primera se deja oculta. Esto puede acontecer de modo deliberado o involuntario y es justo reconocer que en todo momento se está expuesto a conflictos de interés. Son en realidad relevantes cuando afectan la integridad o la solvencia con que se conducen los estudios, se recolectan los datos o se publican los resultados.

9. Principios y virtudes: resolución versus prevención de conflictos y dilemas

Tal vez por ser intuitivamente atractivo en la práctica, el análisis principialista de la ética de la investigación es la forma más usada en el trabajo de los comités. Cualquiera sea el número de principios, y obviando las dificultades de su explicitación y aplicación, parece más objetivo considerar todo conflicto o dilema como una contradicción o choque entre dos o más de ellos. Por ejemplo, la tensión entre autonomía y beneficencia que fundamenta algunas acciones en salud pública, pues en ocasiones se arriesga a individuos para beneficiar al grupo (vacunaciones y sus efectos no deseables, comunicación obligatoria de enfermedades transmisibles). La tensión entre equidad y calidad en el desarrollo y comercialización de productos es un tema que debe ser parte de la fármaco-economía.

La experiencia demuestra que el principialismo es una útil herramienta para dirimir conflictos. Convierte el quehacer bioético en una metaética

con momentos dentológicos y teleológicos, permitiendo el diálogo entre participantes de distintas convicciones. Los miembros de los comités debieran familiarizarse con la especificación o explicitación de los principios, formulación apropiada de conflictos, aplicación prudente a los casos específicos y toma de decisiones tolerante e informada.

No obstante su utilidad, el principialismo ético (en la forma sencilla propugnada por la tradición estadounidense) no previene los conflictos ni evita los dilemas. La investigación científica sigue siendo una actividad humana realizada por personas o grupos humanos sometidos a las debilidades propias de su condición. No es realista pretender que nunca existan conflictos de interés o rivalidades ni lucha por dinero o prestigio. Puede esperarse que una formación apropiada permita a las personas y los grupos realizar sus trabajos con integridad y respeto, fidelidad al *ethos* profesional y reconocimiento de los deberes que impone el conocimiento y el profesionalismo.

Esta preparación, y la consiguiente confianza que ella preserva en la sociedad, quedan mejor servidas reconociendo que, junto a los principios, el ideario bioético reconoce también virtudes, formas de excelencia en el hacer, el actuar y el comportarse que anticipan, previenen o evitan lesionar dignidad de personas, romper confianza y defraudar a la sociedad. Es en las personas comprometidas en la común tarea de generar conocimiento para la salud individual y grupal en quienes recae la responsabilidad, no solamente de reparar daños y enjuiciar culpables sino, mucho más crucialmente, impedir o prevenir las malas prácticas, la ciencia sin conciencia y el daño social.

Referencias

1. Emanuel EJ, Grady C, Crouch RA, Lie RK, Miller FG, Wendler D. (editors) *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*. New York: Oxford University Press; 2008.
2. Lolas F, Drumond GF. *Fundamentos de uma antropologia bioética. O Apropriado. O bom e o justo*. São Paulo: Edições Loyola; 2007.

3. Lolas F, Quezada A, Rodríguez E. *Investigación en Salud. Dimensión Ética*. Santiago de Chile: Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética, Universidad de Chile, 2006. Disponible en www.uchile.cl/bioetica
4. Emanuel E, Grady C. Four paradigms of clinical research and research oversight. En: Emanuel E, et al. (editors) *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*. New York: Oxford University Press; 2008: 222-230.
5. Lolas F. Las relaciones entre la industria farmacéutica y la investigación clínica. Una perspectiva bioética. *Boletín Fármacos* 2004; 7(4), sept. Disponible en <http://www.boletinfarmacos.org>
6. Lolas F. La ética de la publicación médica: entre la academia, el estado y la industria. Editorial. *Revista Panamericana de Salud Pública* (Washington DC) 2003; 14(1): 1-2.
7. Lolas F. (editor) *Ética e innovación tecnológica*. Santiago de Chile: Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética, Universidad de Chile; 2006. Disponible en www.uchile.cl/bioetica
8. Lolas F. El sujeto de investigación: Aproximaciones a su estudio. *Persona* (Lima) 2005; 8: 59-67.
9. Lolas, F. & Quezada, A. (editores) *Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas*. Santiago de Chile: Programa Regional de Bioética, Organización Panamericana de la Salud; 2003. Disponible en www.paho.org/bioetica

Ética en la investigación de nuevos fármacos

Alberto Herreros de Tejada López Coterilla

La investigación clínica de nuevos medicamentos presenta, por su naturaleza, aspectos conflictivos cuyo balance debe enjuiciarse cuidadosamente. Entre ellos figuran:

- Beneficio colectivo potencial de la investigación frente al riesgo para los sujetos implicados.
- Necesidad de reducir el número de individuos expuestos al riesgo experimental frente a la necesidad de establecer validez estadística o diferenciación clínica de los resultados.
- Necesidad de estimular la investigación clínica a la vez que se protegen la seguridad, el confort y los derechos de los pacientes.

Los ensayos clínicos deben realizarse en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos de la investigación biomédica en la que resultan afectados seres humanos, siguiendo para estos efectos los contenidos en la Declaración de Helsinki y sucesivas declaraciones que actualizan los referidos postulados.

Las bases de la filosofía ética en la investigación médica en humanos fueron fijadas por la Asamblea Médica Mundial en la Declaración de Helsinki (1964) y sus posteriores revisiones. La última revisión (Edimburgo, 2000) ha introducido algunas novedades sustanciales que se refieren a aspectos tales como la necesidad de que la población sobre la que se realiza la investigación clínica sea beneficiaria de sus resultados, consideraciones sobre el empleo del placebo, obligación de publicar los resultados negativos de la investigación y transparencia e información sobre las fuentes de financiamiento.

La necesidad de proteger a las personas objeto de la experimentación y la complejidad de aplicar los códigos y normas antes descritas a casos concretos ha llevado al desarrollo de una serie de principios éticos y recomendaciones que, teniendo un carácter general, puedan ser de fácil aplicación en situaciones específicas(1).

Esta es la finalidad de la declaración conocida como “*The Belmont Report*”, que incluye una distinción entre investigación y práctica clínica, una explicación de los tres principios éticos básicos y algunas observaciones acerca de la aplicación práctica de esos principios. Es el resultado del trabajo de una Comisión del Congreso de los EE.UU. (1978) y su objetivo es proporcionar una estructura analítica que sirva de guía para la resolución de los problemas éticos planteados por la investigación con seres humanos.

La expresión “principios éticos básicos” se refiere a aquellos criterios generales que sirven como justificación para muchos de los preceptos éticos particulares y para la evaluación de las acciones humanas. De acuerdo con nuestra tradición cultural, los principios éticos básicos en la ética de la investigación con seres humanos son: respeto por la persona, beneficencia y justicia.

El respeto por la persona se traduce en dos convicciones éticas:

- Los individuos deberían ser tratados como entes autónomos.
- Las personas con autonomía disminuida deben ser objeto de protección.

Una persona autónoma es un individuo capaz de deliberar sobre sus objetivos personales y actuar bajo la dirección de esta deliberación. Sin embargo, no todas las personas son capaces de tomar sus propias determinaciones, lo que implica la necesidad de establecer en determinados casos cláusulas que las protejan de actividades que puedan producirles cualquier daño.

En la mayoría de los casos de investigación con seres humanos, el respeto por las personas demanda que los sujetos entren en la investigación voluntariamente y con adecuada información.

Según el principio de beneficencia, las personas deben ser tratadas de una forma ética no sólo respetando sus decisiones y protegiéndoles del daño, sino también haciendo un esfuerzo por asegurar su bienestar. La beneficencia es, por consiguiente, una obligación que puede sintetizarse en dos expresiones: no hacer daño y extremar los posibles beneficios, minimizando los posibles riesgos. Esto ha dado lugar a que algunos autores(2) hayan diferenciado un cuarto principio ético exigible, el de no-maleficencia.

De acuerdo con el principio de justicia, toda persona debe tener derecho a la “imparcialidad de la distribución” con relación a quién debe recibir los beneficios de la investigación y sufrir sus cargas; en definitiva, a su posible participación en la investigación.

La aplicación de los principios generales de conducta en la investigación lleva a la consideración de los siguientes requerimientos: consentimiento informado, evaluación de la relación riesgo/beneficio y selección de los sujetos de la investigación.

El respeto a las personas requiere que los sujetos, en el grado que ellos sean capaces, deben tener la oportunidad de elegir qué ocurrirá o no con ellos. Esta oportunidad se ofrece cuando se adopta un modelo adecuado de consentimiento informado.

Deberá disponerse del consentimiento libremente expresado, preferiblemente por escrito (o en su defecto ante testigos), de la persona en la que haya de realizarse el ensayo, después de haber sido instruida por el profesional sanitario encargado de la investigación sobre la naturaleza, importancia, alcance y riesgos del ensayo, y haber comprendido la información. En el caso de ensayos clínicos sin interés terapéutico particular para el sujeto de la experimentación, el consentimiento constará siempre por escrito(3).

El consentimiento informado incluye tres elementos:

- Información veraz del investigador al sujeto del ensayo.
- Comprensión por parte de éste, con tiempo suficiente para la toma de decisiones.

- Voluntariedad en la expresión de su conformidad.

La información al paciente ante testigos debe hacerse en lenguaje inteligible (no técnico) y dar la oportunidad para preguntas y discusiones; además, describir los posibles efectos adversos previsibles y los beneficios que se esperan, tanto para el propio sujeto del ensayo como por generalización a otros; se debe hacer mención a la metodología siempre que sea distinta de la habitual. Asimismo, se aclarará que el ensayo es independiente del tratamiento ordinario y que el sujeto del ensayo puede salir voluntariamente del mismo en el momento que lo desee. En la tabla 1 se detallan los elementos que deben constar en el formulario del consentimiento informado del paciente.

Tabla 1. Elementos del consentimiento informado
Descripción/propósito El ensayo es de carácter experimental Explicación del propósito del ensayo Duración de la participación Descripción de procedimientos Riesgos Descripción de riesgos o molestias previsibles Posibles reacciones adversas en lenguaje común Importancia de las reacciones adversas Beneficios Descripción de los beneficios para el paciente Descripción de los beneficios para otros Tratamiento alternativo Explicación de tratamientos de carácter alternativo Confidencialidad Explicación del grado de confidencialidad que es posible mantener Explicación de que las autoridades y el promotor pueden inspeccionar la documentación clínica. Compensación (médica/económica) En caso de daño derivado del ensayo Por participación en el ensayo Consultas /abandono Personas a quienes consultar Declaración de poder abandonar el ensayo sin efectos negativos sobre la atención médica Consecuencia del abandono y procedimiento de terminación correcta del ensayo Circunstancias en que la participación en el ensayo puede terminar sin consentimiento del sujeto Participación voluntaria Declaración de que la participación es voluntaria Negativa a participar Copia del formulario entregado al sujeto

La información debe ser recogida en un documento escrito, específico para cada ensayo clínico, que se entrega al posible participante antes de que éste otorgue su consentimiento para participar en el mismo. Este documento forma parte del protocolo y será evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica.

En el caso de personas que no puedan emitir libremente el consentimiento, la instrucción y la exposición del alcance y riesgos del ensayo debe efectuarse ante su representante legal, que será quien otorgue el consentimiento, siendo necesaria sin embargo la conformidad del representado si sus condiciones le permiten comprender la naturaleza, importancia, alcance y riesgos del ensayo (por ejemplo, menores de edad).

Así como el consentimiento informado es el procedimiento formal para aplicar el principio de autonomía, la confidencialidad es una forma de respetar ese principio e implica no revelar datos correspondientes a una persona a menos que haya dado su consentimiento⁽⁴⁾.

La evaluación de riesgos y beneficios requiere una puesta en orden cuidadosa de los datos más relevantes, incluyendo en algunos casos formas alternativas de obtener los beneficios previstos en la investigación.

Para el investigador, esta evaluación supone examinar si la investigación está correctamente diseñada. Para el Comité Ético de Investigación Clínica es un método para determinar si el riesgo al que se expondrán los sujetos está justificado. Para los futuros participantes, la evaluación puede ayudarles a decidir si participan o no.

Por ello, es preciso determinar en primer lugar la naturaleza y alcance de los riesgos y beneficios y, posteriormente, efectuar una evaluación sistemática de los mismos. Se dice habitualmente que beneficios y riesgos deben ser “balanceados” y mostrar una “relación favorable”.

El requerimiento de que la investigación esté justificada sobre la base de una favorable relación riesgo/beneficio está en estrecha relación muy es-

trecha con el principio de beneficencia, que requiere que protejamos a los sujetos frente a los riesgos de daños y también que estemos preocupados sobre la pérdida de beneficios sustanciales que podrían ser obtenidos con la investigación.

El principio de justicia da lugar a los requerimientos morales de que los procedimientos y consecuencias de la selección de los sujetos de la investigación habrán de ser justos. La justicia es relevante en la selección de los sujetos en dos niveles:

- La justicia individual en la selección de los sujetos requerirá que los investigadores la realicen con imparcialidad.
- La justicia social requiere que se distinga entre clases de sujetos que deben y no deben participar en un determinado tipo de investigación, sobre la base de la capacidad de los miembros de esa clase para llevar cargas y a lo apropiado de añadirlas a personas ya de por sí sobre-exigidas (por ejemplo, adultos antes que niños).

La consideración de estos aspectos éticos en la evaluación de ensayos clínicos es responsabilidad del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), el cual debe estudiar y aceptar los protocolos como paso previo imprescindible para la tramitación administrativa de la autorización. En su actuación deberá ponderar los aspectos metodológicos, éticos y legales del protocolo propuesto, así como el balance de riesgos y beneficios anticipados dimanantes del ensayo, protegiendo al paciente, al investigador y a la institución.

Estos comités son equipos interdisciplinarios integrados por médicos (uno de los cuales será farmacólogo clínico), farmacéuticos de hospital, personal de enfermería y personas ajenas a las profesiones sanitarias, de las cuales al menos uno debe ser jurista. Estudiando el protocolo, el Comité debe establecer una valoración clínica y científica de la investigación propuesta, su justificación y validez experimental, competencia del equipo investigador y establecimiento de los riesgos y molestias para el paciente, así como evaluar *a priori* las posibilidades de satisfacer en los plazos establecidos las necesidades de reclutamiento de sujetos del ensayo.

Debe prestarse particular atención a la ética de los ensayos randomizados (sobre todo si implican placebo), perfiles farmacológicos y toxicológicos de los medicamentos y ensayos preclínicos existentes, a la utilización en el estudio de voluntarios sanos (forma de establecer el grado de salud, reclutamiento, grado de participación, retribución y compensación en caso de daños) o poblaciones especiales (niños, embarazadas, ancianos, enfermos mentales), así como a los aspectos relativos a la información transmitida a los sujetos y la obtención del consentimiento informado(5).

Es conveniente que el CEIC disponga de procedimientos normalizados de trabajo (PNT's), tanto en lo relativo a la forma de desarrollar sus actividades como a la metodología seguida en la evaluación de protocolos (cuestionarios o listas-guía).

Referencias

1. Galende I. Problemas éticos de la utilización de seres humanos en investigación biomédica. Consecuencias sobre la prescripción de medicamentos. *Med. Clin.* 1993; 101: 20-23.
2. Gracia D. *Primum non nocere. El principio de no maleficencia como fundamento de la ética médica*. Madrid: Real Academia Nacional de Medicina; 1990.
3. Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. *Boletín Oficial del Estado (España) de 27 de julio de 2006*.
4. Dal-Ré R, Gómez Piqueras C, García Alonso F, et al. Propuesta de aplicación de la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal en las hojas de información y consentimiento de los pacientes en los ensayos clínicos. *Med. Clin.* 2001; 117: 751-756.
5. Real Decreto 223/2004 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Adaptación a España de la Directiva 2001/20/ CE de la Unión Europea. *Boletín Oficial del Estado (España) de 7 de febrero de 2004*.

Ética e industria farmacéutica: patentes, publicidad y salud

José Ferreira Marcos, Marcelo Polacow Bisson

*El deseo de tomar medicamentos tal vez
represente el mayor aspecto de distinción entre el
hombre y los animales.
Sir William Osler*

La industria farmacéutica es intensiva en capital y ciencia (*science based*). Se ha destacado como una de las más innovadoras entre los sectores productivos, con empresas multinacionales de gran tamaño, capaces de incorporar a sus productos los principales avances en las ciencias biomédicas, biológicas y químicas(1). Como contrapartida, se observan los resultados económico-financieros de esas empresas, que las sitúan entre las más rentables en escala global. Esa posición ha sido defendida de forma agresiva, por medio de la creación o mantención de barreras de entrada, principalmente por el uso extensivo de los derechos de monopolio del período de patente, del proceso de reestructuración empresarial mediante fusiones y adquisiciones y del creciente rigor, refrendado por los órganos regulatorios nacionales o supranacionales, en las exigencias sanitarias, en la calidad de las instalaciones y en la confiabilidad de los productos(2). La concurrencia entre los grandes laboratorios multinacionales se intensificó en la década de los 90.

Oportunidades como el creciente conocimiento de los mecanismos de enfermedades en un nivel molecular y el surgimiento del paradigma biotecnológico como herramienta modificadora del *modus operandi* de la investigación y el desarrollo farmacéutico, contribuyen a acelerar cualita-

tivamente la trayectoria tecnológica del sector. Entre los factores que presionaron la industria farmacéutica se pueden destacar los costos crecientes de investigación, desarrollo e innovación (P, D e I) de nuevos medicamentos, el avance de los medicamentos genéricos en los principales mercados mundiales y la ampliación de los mecanismos públicos y privados de regulación de la industria farmacéutica, destinados a reducir sus costos con la adquisición de medicamentos. Los gastos en salud aumentaron substancialmente en los 90 sobre el Producto Interno Bruto (PIB) de los principales países desarrollados, lo que exigió de los gobiernos medidas que redujesen la presión de los costos de adquisición de remedios, uno de los temas de mayor peso sobre el presupuesto público y de las familias.

Históricamente, en el ámbito mundial, el desarrollo de la legislación para nuevas drogas fue impulsado por la repercusión de los efectos teratogénicos (malformación en fetos) causados por la droga talidomida en la década del 60. Aunque la estructura de la legislación presente diferencias en cada país, etapas como desarrollo, producción, forma de almacenaje, distribución y ventas de medicamentos sufren intervención gubernamental en la mayoría de los países. Garantías de buenas prácticas de fabricación y pruebas de eficiencia y seguridad de nuevos medicamentos forman parte de las normas exigidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el sector. Probablemente, la *Food and Drug Administration* (FDA), órgano norteamericano de reglamentación del sector, sea la más conocida internacionalmente y sus normas consideradas las más restrictivas. La industria farmacéutica mundial está compuesta por más de 10 mil empresas.

Estados Unidos (EE.UU.) es, a la vez, el mayor productor y consumidor en ese mercado. Las mayores multinacionales exportadoras tienen sede en Suiza, Alemania, Gran Bretaña y Suecia. Bélgica, Dinamarca e Irlanda también presentan superávit en sus balanzas comerciales de medicamentos. Por otro lado, países del Este europeo, Corea, Australia, Italia, Finlandia, Noruega y Japón son substanciales importadores. Puede ser considerado un sector oligopólico, ya que las ocho mayores empresas con-

tribuyen con cerca del 40% de la facturación mundial, en un proceso de concentración creciente.

De acuerdo con Caravante Junior(3), uno de los conflictos más importantes se encuentra en la confrontación entre las metas de las políticas de salud –incluidas las políticas de asistencia farmacéutica y medicamentos– y los intereses industriales, especialmente los de la industria farmacéutica. Este potencial conflicto –enfrentado por los responsables de elaborar políticas públicas en los diversos países, que buscan destinar recursos escasos en un mercado que posee características únicas de demanda y abastecimiento– forma la base del “problema” farmacéutico(4).

La demanda por productos farmacéuticos involucra: al usuario del medicamento, que lo utiliza pero no lo elige; al prescriptor del medicamento, que escoge pero no consume ni paga por él, y al responsable por el pago del medicamento, que en muchos países industrializados es la tercera parte, usualmente el Estado, protegiendo al usuario del costo total del producto.

Con el avance de la regulación de mercado y la introducción de políticas de sustitución de medicamentos en el momento de la dispensación, las funciones de médico y farmacéutico se han vuelto muy importantes, por el nivel de influencia que poseen en la decisión final del dispendio de recursos, sea por el usuario o por cualquier otro mecanismo de pago(4).

Una patente es un certificado de propiedad industrial que el Estado concede al autor de un invento. Este certificado confiere a su titular el derecho al uso y explotación exclusivos del invento durante veinte años, dependiendo de la legislación de cada país, contando desde la presentación de la solicitud a los órganos responsables(5). La protección de patentes en productos farmacéuticos creaba posiciones de monopolio para importantes compañías y algunos gobiernos se esforzaron en evitar que las empresas farmacéuticas aplicaran precios excesivos para productos que la población necesita por razones de salud.

Un medicamento genérico es una copia idéntica de un medicamento de referencia –ya no protegido por una patente– comercializado por la Denominación Común Internacional (DCI). Es un producto farmacéutico que pretende ser intercambiable con el original, producido sin la autorización de la compañía innovadora y comercializado después de la expiración de la patente o de otros derechos de exclusividad(6). Este medicamento debe satisfacer las normas mínimas de calidad, eficacia y seguridad, comprobadas por pruebas de equivalencia terapéutica con el medicamento de referencia. Además, debe proporcionar una garantía razonable de que es clínicamente intercambiable con productos existentes en el mercado, nominalmente equivalentes (OMS, 1996).

El régimen de derecho de patentes trae consigo, de manera innegable, el potencial para elevar de manera significativa los precios de los productos farmacéuticos, aumento basado en el estímulo a la competitividad de ciertos grupos de empresas y en la defensa de las empresas farmacéuticas, que atribuyen a las patentes un valor ilimitado en el retorno de los esfuerzos innovadores. Sin duda, ese derecho de monopolio temporal puede constituirse en un factor de impacto negativo sobre la accesibilidad a los medicamentos(7).

Cuando una patente farmacéutica expira, algunas empresas de productos genéricos pueden entrar en el mercado produciendo una réplica exacta del medicamento original. Las empresas detentoras de patentes, sin embargo, se esfuerzan por evitar que su fracción de mercado disminuya al final del período de patente de sus productos. Así, estrategias de disminución de precios de medicamentos después de la pérdida de la patente y alto volumen de publicidad en los años finales de protección son entendidas y aplicadas como barreras para la entrada de productos relativamente más baratos(3).

Además, la comercialización de genéricos, contrariamente a lo que se pensaba, no supone pérdida de estímulo para las actividades de investigación y desarrollo. Los detractores de los genéricos aseguraban que, al entrar en el mercado, estos productos producirían un freno cuando no una dismi-

nución de inversiones en investigación y desarrollo de las empresas farmacéuticas innovadoras. Sin embargo, los países donde los genéricos tienen mayor penetración siguen siendo los que más invierten en este ámbito y poseen el mayor número de compañías farmacéuticas con productos innovadores(5).

De acuerdo con Hayden(8), la idea de que los genéricos pueden ser la salvación en una crisis económica y de salud pública ha adquirido una dimensión cada vez más familiar e importante en las políticas de salud en América Latina, así como globalmente. Las drogas genéricas se caracterizan por ser “farmacéuticamente equivalentes” al original y entran en circulación cuando la patente original expira o es modificada, de manera que la droga puede ser manufacturada y comercializada por laboratorios distintos del propietario original de la patente(9). Coloquialmente, podemos decir que los genéricos son drogas copiadas que circulan cuando la patente se agota(10).

Con el ascenso de la propiedad intelectual, como una característica central del comercio internacional y de la producción y distribución farmacéutica, y particularmente con el ascenso global de la epidemia del SIDA, las drogas genéricas cobraron relevancia como una alternativa crucial, frecuentemente salvadora de vidas, frente a los onerosos medicamentos patentados(11).

Los genéricos diseñan campañas de acceso a medicamentos a través de dos formas relacionadas. Primero, existe la cuestión, muchas veces sensacionalista y conflictiva, de la “licencia compulsoria”, un instrumento legal ahora sancionado por la declaración de Doha (Qatar) de la Organización Mundial de Comercio (2001), a través del cual los gobiernos nacionales pueden, en determinadas circunstancias, obtener versiones más baratas de medicamentos específicos y todavía bajo patente registrada(12).

Tailandia y Brasil, por ejemplo, en su esfuerzo para combatir HIV/SIDA, expidieron licencias compulsorias para la droga antirretroviral *Efavirenz*,

de la MSD. Con seguridad, este tipo de medida es tomada apenas por naciones periféricas. En 2001, el gobierno de Estados Unidos mandó señales a Bayer de que solicitaría a la empresa un “relajamiento” de la patente del antibiótico Cipro® (permitiendo que otros laboratorios fabricasen y comercializasen el remedio) en el caso de un ataque generalizado de antrax.

Segundo, existe la cuestión de los ostensivamente más prosaicos genéricos “sin patente”: medicamentos que son o pueden ser ampliamente (esto es, no exclusivamente) fabricados y comercializados después de expirada la patente original. O sea, los genéricos “sin patente” circulan con ocasión de la muerte arbitrariamente “natural” de la patente (el ciclo de vida de una patente, según la legislación de Estados Unidos y en la mayoría de los acuerdos comerciales multilaterales, es ahora de 20 años) y no con su “relajamiento” o término anticipado a través de licencia compulsoria.

Es el caso, por ejemplo, de los muchos *ibuprofenos* que encontramos disputando espacio con Advil® en los anaqueles de las farmacias en Estados Unidos. Esfuerzos para promover la prescripción, consumo y fabricación doméstica de medicinas sin patente intervienen en la cuestión del acceso a medicamentos, reconfigurando(13) mercados farmacéuticos nacionales en sentido lato. Esto es, facilitar la entrada de copias legales en el mercado tiene la finalidad de estimular la competencia y así reducir los costos generales de la medicación.

Con la vigencia del paradigma biotecnocientífico en el campo de la biomedicina(14), la práctica médica viene confrontándose con innovaciones vertiginosas en los ámbitos diagnósticos y terapéuticos. Pero la incorporación tecnológica en el campo de la salud es hecha muchas veces de forma acrítica, sin evaluar correctamente su eficacia (¿puede funcionar?), su efectividad (¿funciona de hecho?) y eficiencia (¿vale la pena utilizarla?), así como sin ponderar sus efectos sobre los gastos públicos en los servicios de salud.

Eso se vuelve relevante en un contexto socioeconómico en que los responsables de las políticas públicas y sus gestores definen como de escasos

recursos, y que Callahan(15-17) definió como el de la “cultura de los límites”, implicada por la transición epidemiológica y el consecuente envejecimiento de la población, la incorporación acelerada y no siempre eficaz de nuevos procedimientos y nuevas tecnologías en el campo biomédico, y el encarecimiento de tales procedimientos y tecnologías.

La tecnología es la comercialización de la ciencia(18), es la aplicación sistemática del conocimiento científico a un nuevo producto, proceso o servicio(19). Ella está implícita en todo producto, servicio y procedimiento utilizado o creado. Si existe un producto, proceso o procedimiento mejor para realizar una tarea se tiene una “innovación”(20).

La palabra viene del latín “*novus*” (nuevo) y es definida como “la introducción de algo nuevo”, o “una nueva idea”, “un nuevo método”. El término “innovación” es muchas veces confundido con hallazgo e invención. Insertándose en el abordaje económico de la tecnología y en la gestión tecnológica, se constata que “descubrimiento” se relaciona con la revelación de cosas o fenómenos existentes en la naturaleza.

De acuerdo con Gattiker(21), innovación es un cambio en la tecnología. Para el autor puede ser de dos tipos: en productos y en procesos. Innovaciones en procesos son cambios que afectan los métodos para producir resultados; en productos son cambios en los resultados y servicios de la organización(22).

La preocupación ética respecto del procedimiento médico es tan antigua como la propia medicina(23). La evaluación de la calidad del conjunto organizado de conocimientos, técnicas y procedimientos del campo de la salud se inició, sin embargo, en el siglo XX. En los países industrializados el interés por este tipo de evaluación creció desde los años 60, acompañando el aumento de la complejidad de la asistencia médica en el contexto de la emergencia de los “derechos del consumidor” y, a partir de los 70, debido a la incorporación tecnológica en el campo del saber-hacer biomédico.

Los éxitos de la medicina contemporánea dependen fuertemente de la incorporación de tecnologías diagnósticas, terapéuticas y rehabilitadoras, las cuales han sido más prominentes en los hospitales que en la atención primaria.

Gran parte de la tecnología médica ha sido muy útil, estando los productos inmunobiológicos y las vacunas entre los mejores ejemplos de éxito. Sin embargo, los intereses de las industrias de fármacos y equipos médicos pueden dirigir los rumbos de la innovación tecnológica y la formación y la práctica médica. La transición epidemiológica presiona las necesidades de los individuos y el público prefiere productos tecnológicos a cambiar sus hábitos de vida, decisión esta última que podría derivar en mejores resultados a largo plazo(24).

Para Callahan(17), eso convierte a la medicina en “víctima” de sus propios éxitos, razón por la cual sería imperioso que la evaluación tecnológica tuviese en consideración las consecuencias sociales a corto, mediano y largo plazo. Ello implica evaluar el significado moral de las tecnologías, debido a las consecuencias en términos de calidad de vida de la población. Analizar el sentido moral es tan importante como evaluar la eficacia clínica, a pesar del reciente énfasis en modelos probabilísticos y en la “medicina basada en evidencia”(25), ya que la práctica médica es una actividad de alguien sobre otro y el juicio individual del médico (o prestador de tratamientos y cuidados médicos) no podrá nunca ser totalmente sustituido por probabilidades.

La importancia de las implicaciones éticas y sociales de la evaluación tecnológica es cada vez más reconocida, pero la mayoría de las publicaciones ha enfatizado apenas en los aspectos metodológicos y científicos. Existen varios tipos de intereses envueltos en la incorporación tecnológica que constituyen fuentes de conflictos de valores. Las implicaciones éticas incluyen aquellas relativas a los ensayos clínicos para contrastar su eficacia; a la evaluación de la buena o mala práctica médica; a la forma de incorporar las nuevas tecnologías y a su efectividad, y al acceso y destinación de recur-

sos disponibles. La incorporación de la dimensión ética en la evaluación tecnológica posibilitará mejor comprensión de la práctica de salud y un avance en su perfeccionamiento(26).

Con la posible excepción de la investigación militar, la salud es el sector que destina la mayor cantidad de recursos en términos mundiales. En 1998, según el *Global Forum for Health Research*, se estima que ha sido aproximadamente US\$ 73,5 mil millones, más del 90% en países ricos y buscando solucionar sólo problemas de éstos.

De acuerdo con Palmeira Filho y Pan(27), el mercado mundial de medicamentos se estima en cerca de US\$ 400 mil millones, de los cuales 85% están concentrados en el eje de las naciones desarrolladas (Estados Unidos, Unión Europea y Japón).

América Latina respondió por apenas 4% de ese total. Las cinco mayores empresas farmacéuticas reúnen cerca del 28% de la facturación de la industria (*Pfizer, GlaxoSmithKline, Merck, Johnson & Johnson y AstraZeneca*). Los diez medicamentos más vendidos en el mundo totalizaron ventas de US\$ 44,9 mil millones en 2002, 11% del total, destacándose como los líderes de ese grupo el *Lipitor*® de *Pfizer* y el *Zocor*® de *Merck*, ambos para hipercolesteremia.

En el actual escenario mundial podemos distinguir dos grupos principales de productores de la cadena: el de las grandes empresas, detentoras de la gran mayoría de las patentes de fármacos innovadores, y el de las empresas emergentes, especializadas en la producción de fármacos con patente vencida.

El primer grupo creció y se desarrolló utilizando como resortes la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos y el marketing. Estas empresas fueron favorecidas por una legislación de patentes y una coyuntura de relativa libertad de precios, lo que les permitió obtener elevada remuneración por sus inversiones en investigación y en promoción de productos de efecto terapéutico innovador. La actividad de investigación y desarrollo es,

por tanto, una expresiva barrera de entrada en el sector, debiendo ser apreciada en conjunto con otras dos también importantes barreras: las patentes que protegen el resultado de la investigación y la diferenciación a través de la marca, obtenida por medio de intensa actividad mercadotécnica.

Solamente empresas y países que actúan de forma sistemática en ese eslabón tienen algún control sobre la cadena. Las grandes corporaciones multinacionales poseen poder decisorio total sobre el destino de las actividades de investigación y desarrollo (I&D), las que normalmente son realizadas en las propias matrices o en subsidiarias instaladas en países que reúnen las condiciones de infraestructura necesarias a la actividad de investigación y que coinciden con sus intereses globales.

Otra característica en este grupo es su elevada internacionalización, que sobrepasa el 40% de las ventas totales. A pesar de que la coyuntura se ha vuelto menos favorable, con el establecimiento de mayores controles por parte de órganos públicos y privados, ese grupo de empresas estuvo en condiciones de mantener y aún elevar sus inversiones en I&D, que alcanzaron los registros históricos del 18,2% de las ventas en 2002 y valores totales en el mismo año de US\$ 32 mil millones para las empresas con sede en Estados Unidos. Un examen superficial de los valores envueltos en esa actividad indica que, probablemente, las remuneraciones logradas son elevadas.

Las inversiones en el desarrollo de un fármaco innovador, según *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* (PhRMA), asociación de productores americanos, alcanzó US\$ 800 millones en 2002. Ningún producto de la lista de los más vendidos facturó menos de US\$ 2 mil millones por año. Considerando plazos de exploración comercial de un producto con exclusividad, de cinco a 10 años, la facturación total por producto alcanza, por lo menos, entre US\$ 10 mil millones y US\$ 20 mil millones durante el período de protección de la patente, demostrando que los costos de desarrollo fueron fácilmente amortizados.

Otro ejemplo del éxito de esa industria, a pesar del ambiente más restrictivo, está en la rentabilidad media sobre el patrimonio líquido obtenida en el período 1988-2001 por cinco de las mayores industrias farmacéuticas americanas —*Merck, Eli Lilly, Pfizer, Pharmacia y Schering-Plough*—, que fue del 30% aproximadamente, superior al de *Microsoft* en 2001 (del 27%) y al promedio del 21% de las 500 empresas integrantes del índice *Standard & Poor's*.

En el segundo grupo de empresas, la opción de concentrarse en la producción de medicamentos con patente vencida (genéricos) parece haber sido la más realista, dado el desfase en el que se encontraban frente a las empresas líderes, tanto en términos de capacitación técnica como de recursos financieros. La competencia principal de las empresas de ese grupo reside en el dominio de la tecnología de síntesis de principios activos, lo que posibilita la copia de la mayoría de los fármacos, patentados o no. Se constituyeron principalmente en China, India y Corea del Sur, como resultado de una política deliberada de inserción de estos países en la producción de la cadena farmacéutica, así como ocurrió en las décadas de los 70 y 80 en Italia y España, respectivamente.

En general, esas empresas están integradas en la producción de fármacos y operan internacionalmente. Se puede prever que intentarán ingresar en los segmentos más lucrativos del negocio farmacéutico, los de nuevas moléculas, a medida que crezcan y se fortalezcan, como ya se puede deducir de los informes de la *Ranbaxy*, empresa Hindú con ocho mil funcionarios, facturación de US\$ 760 millones en 2002 y segunda mayor productora de genéricos del mundo.

En las últimas décadas, en escala mundial, se observó un importante movimiento de la investigación en salud en dirección al paciente hospitalario. Eso surgió por varios factores, entre los cuales se destacan: a) la revolución en el hallazgo de moléculas bioactivas y el consecuente crecimiento de la necesidad de experimentarlas en poblaciones humanas; b) la igualmente importante revolución en los métodos diagnósticos, en la que uno de

los espacios privilegiados de experimentación y desarrollo es también el hospital; c) el envejecimiento del pueblo y el aumento correlativo de la incidencia de las enfermedades degenerativas, responsables por la internación de una parte importante de los pacientes, y d), como consecuencia, el fortalecimiento de medidas regulatorias destinadas a proteger a los individuos que se someten a las pruebas de nuevas drogas, métodos diagnósticos, etc.

Estos y otros factores terminaron por otorgar nueva importancia a la investigación clínica en el escenario general de los estudios en salud y vinieron a fortalecer y consagrar el espacio hospitalario como un lugar privilegiado para ello. En la mayoría de los países con esa actividad, los hospitales de enseñanza desarrollaron características de referencia en esas actividades de investigación(28).

La industria farmacéutica tiene importancia económica, gran potencial de innovaciones y funciona como puerta de entrada de nuevos paradigmas tecnológicos, determinantes para la competitividad nacional(29). Las actividades de esta industria en América Latina sufren el impacto de innovaciones tecnológicas y de políticas públicas referentes al establecimiento de estrategias de desarrollo industrial.

La producción de medicamentos envuelve cuatro etapas principales: investigación y desarrollo de nuevos fármacos; producción industrial de fármacos; formulación y procesamiento final de medicamentos, y comercialización y distribución por medio de farmacias y otros distribuidores y de las unidades prestadoras de servicios de salud(30).

Las grandes empresas multinacionales de la industria farmacéutica operan en todas las etapas de la actividad. La mayoría de las subsidiarias de las empresas extranjeras en América Latina y las de capital nacional actúan apenas con fabricación, *marketing* y comercialización de medicamentos acabados. Pocas se dedican a la producción de fármacos y las actividades de investigación existentes utilizan incentivos fiscales.

Las empresas líderes en la industria farmacéutica tienen sede en Estados Unidos y en Europa (Alemania, Suiza, Francia y Reino Unido, principalmente). Las principales empresas farmacéuticas son mundiales: actúan en la mayoría de los países, desarrollados y en desarrollo, para la producción y/o comercialización de medicamentos.

Aunque algunos países en desarrollo figuren entre los principales mercados farmacéuticos, hay una expresiva concentración del mercado en el ámbito de los países desarrollados. Esa concentración se manifiesta también en los flujos de importación y exportación y entre empresas, incluyendo tanto productos acabados (medicamentos) como fármacos(31).

En general, las empresas farmacéuticas se especializan en clases terapéuticas debido a la variedad y complejidad de los procesos y conocimientos involucrados, y a las peculiaridades de cada segmento de mercado. Esa especialización conduce a la formación de submercados farmacéuticos, en los cuales se observa un grado relativamente alto de concentración, en contraste con el observado en el nivel de la industria.

El mercado farmacéutico presenta aún otra segmentación entre los medicamentos éticos y los no éticos. Los primeros son aquellos vendidos sólo bajo prescripción médica, mientras que los no éticos o populares (también llamados de *over the counter* u OTC) sin prescripción. La estrategia de ventas en esos dos segmentos también es diferenciada: en el primer caso, se dirige substancialmente a los médicos; en el segundo, a los revendedores y los consumidores finales.

La competencia en la industria farmacéutica se basa en la diferenciación del producto, expresada en la inversión continuada y de gran tamaño en actividades de I&D y de marketing. Las primeras incluyen desde la búsqueda y selección de nuevos principios activos, su desarrollo y *scale-up* hasta la realización de diversas fases de tests preclínicos y clínicos (evaluación de la eficacia, toxicidad, efectos colaterales, interacciones con otras sustancias, etc.), que requieren una estructura de control de calidad y logística bastante compleja.

Las actividades de marketing, a su vez, movilizan un conjunto complejo y amplio de estrategias comerciales, por ejemplo, el montaje de una amplia red de propagandistas, la financiación de congresos y de movilización de medios de comunicación. Esas dos actividades poseen elevadas economías de escala, encontrándose entre los gastos importantes de las grandes empresas del sector para la innovación y el lanzamiento de nuevos productos. Las empresas líderes del sector destinan entre 10% y 20% de su facturación a las actividades de I&D, mientras que sus gastos de marketing llegan a 40% del valor de la producción(32). Esas actividades tienen como propósito incrementar el portafolio de productos, muchas veces de forma artificial y sin beneficio terapéutico(33), siendo las patentes el principal mecanismo sectorial de apropiación privada de los resultados de las innovaciones(34).

Expirada la patente, los productos farmacéuticos quedan expuestos a la competencia de los genéricos o similares. Diferentemente de la competencia entre medicinas patentadas, en el segmento de genéricos y de similares ésta se da en los precios y costos de producción. La existencia de ese ciclo en los productos farmacéuticos y en las formas de competencia refuerza, a su vez, la búsqueda permanente de nuevos productos por parte de las empresas líderes, con el fin de preservar su poder competitivo.

Sobre esas características de la dinámica de competencia sectorial y agrupando las taxonomías tradicionales de organización industrial con las del proceso de innovación(34), podemos caracterizar la industria farmacéutica como un oligopolio diferenciado basado en la ciencia(32). Diferenciado porque el principal factor competitivo es el lanzamiento de nuevos productos en el mercado, siendo las economías de escala y los costos factores menos relevantes. Tiene como base la ciencia porque la fuente esencial de la diferenciación de productos son los nuevos conocimientos generados desde la infraestructura de ciencia y tecnología (C&T) y de las actividades de I&D de las firmas. En los últimos años la industria farmacéutica está pasando por transformaciones expresivas, reflejando un proceso intenso de cambio en el interior de un oligopolio relativamente consolidado.

Esas transformaciones han ejercido fuertes presiones sobre la competencia sectorial, incluyendo la dirección y el ritmo de las actividades de innovación y nuevas estrategias de marketing y de comercialización. Dentro de las transformaciones recientes es posible destacar: el aumento de la concentración en el mercado mundial, ejemplificado por los procesos de fusión y adquisición, principalmente entre las empresas líderes; el surgimiento de nuevas tecnologías; presiones por parte de los gobiernos y otras organizaciones de salud en el control de gastos y de precios; mayor toma de conciencia de la población demandante de medicamentos; cambios en los perfiles de consumo (transiciones epidemiológicas); creación de nuevos mercados y competencia con drogas genéricas.

Todas esas inclinaciones ocasionan presiones permanentes para la generación de innovaciones y fortalecen la calidad competitiva del sector antes definido. Tomando este modelo competitivo como referencia, surgen algunas cuestiones sobre el funcionamiento de los mercados farmacéuticos y las políticas gubernamentales vinculadas principalmente a las áreas de salud y de regulación de los mercados(33).

La dinámica de competencia de esa industria está asociada a las siguientes características, que imponen una fuerte acción social dirigida al control de los agentes privados: generación permanente de asimetrías de informaciones; existencia de considerable grado de concentración en submercados (principalmente por clase terapéutica); inclinación a cierta connivencia entre las empresas y relativa baja elasticidad-precio de la demanda con relación al medicamento, ya que éste no es escogido por el paciente.

Tales factores exigen un fuerte papel regulatorio por parte del Estado, con el fin de preservar el interés social inherente a la producción y a la innovación de medicamentos. De esa forma, existe tensión entre el dinamismo empresarial en la generación de innovaciones y la necesidad de asegurar un acceso equitativo a los bienes y servicios de salud, y un control de calidad y atenuación de los problemas de información, de suerte que la lógica económica de la producción privada de esos productos no se sobreponga a las necesidades sociales.

En general, las diferencias entre los mercados farmacéuticos mundiales se traducen en diferentes formas de intervención del gobierno al enfrentar las cuestiones mencionadas, tanto en políticas industriales como tecnológicas. Sin embargo, algunas preocupaciones poseen cierta regularidad entre los países. De acuerdo con un estudio de *Boston Consulting Group*(36), financiado por la industria, el carácter de las últimas intervenciones en el funcionamiento de los mercados farmacéuticos, principalmente en los países desarrollados, ha tenido como objetivo reducir los gastos en salud, incluso en medicamentos, y asegurar el acceso general de la población a los tratamientos de forma racional.

No obstante, a la par de esa preocupación por la demanda de medicamentos, en el conjunto de los países desarrollados y bajo otra vertiente se observa una fuerte política industrial y de innovación, incluyendo el montaje de una amplia y compleja infraestructura de C&T en salud(37), una fuerte defensa internacional de la legislación de propiedad intelectual (por ejemplo, las negociaciones en la Organización Mundial del Comercio) y esfuerzos de toda naturaleza para el acceso a los mercados mundiales y la reducción de las barreras arancelarias y no arancelarias a los productos farmacéuticos, aparte de otros mecanismos, como subsidios a la pesquisa industrial y permisos de fusión de grandes empresas líderes. De este modo, en los países avanzados se observa, en términos generales, cierta convergencia de las necesidades del sistema de salud con las del sistema de innovación, compatibilizando la demanda social con el desarrollo empresarial, a despecho de las tensiones inherentes al área de salud.

Molinari, Moreira y Conterno(38) hicieron una investigación ética en 2005 sobre la propaganda farmacéutica y su implicación en el consumo y prescripción de medicamentos. Las empresas farmacéuticas, en todo el mundo, lanzan sus productos bajo denominaciones arbitrarias, llamadas “de fantasía o de marca”, después una intensa propaganda que consume un porcentaje expresivo de su facturación. Pero se trata de una peculiaridad que los distingue de otros productos industriales apenas por la intensidad. Lo que coloca esa actividad industrial en una categoría especial es el

hecho de que el consumidor, que corre con los gastos, no es quien escoge los productos. Solamente los médicos y publicistas tienen ese privilegio.

Se estima un gasto de US\$ 165 millones por año en Estados Unidos destinados a la propaganda de medicamentos y cerca de US\$ 3,1 mil millones en la fuerza de ventas personales, entre entrenamiento, sueldos y premios a representantes comerciales. A pesar del alto costo y de la competitividad del mercado, la industria farmacéutica es la más rentable en Estados Unidos. Por tratarse de un país cuyo mercado mueve US\$ 58 mil millones anualmente, la propaganda de medicamentos es uno de los elementos que hacen la diferencia para vender más o menos un producto.

El mercado farmacéutico brasileño se ubica entre los diez mayores del mundo y el valor del mercado brasileño es casi el doble del argentino. Como la diferencia de efectividad de los fármacos entre sí, experimentados para una misma situación, es cada vez menor, es necesario aumentar progresivamente el número de estudios clínicos controlados y randomizados, así como el número de pacientes involucrados, lo que lleva a un crecimiento exponencial de los costos que preceden el lanzamiento comercial de un nuevo producto, no siempre verdaderamente innovador.

La divulgación de campañas publicitarias tendenciosas, cuyos objetivos son meramente comerciales, estimula el creciente consumo indiscriminado de medicamentos. Es urgente la implantación de rígidas medidas de control, proponiéndose, incluso, la revisión de la legislación vigente, de forma de transformarla en más eficaz y menos propensa a interpretaciones subjetivas.

Luchessi(39), que monitoreó la publicidad de medicamentos con relación a la legislación que regula el problema en Brasil, constató que el número elevado de infracciones en la propaganda de medicamentos exige urgentes reflexiones relativas al nuevo abordaje del comercio de medicamentos y a su uso racional, cuestión de vital importancia para la salud pública, tan vulnerable a los efectos de la propaganda tendenciosa. Tal medida será

importante para el perfeccionamiento de las medidas regulatorias y para la implementación de políticas educacionales de concientización referentes a la publicidad de medicamentos. Los datos obtenidos evidencian aún más la importancia de los sistemas de supervisión de las campañas publicitarias, buscando garantizar la divulgación de las informaciones reales, sin perjuicio para la población.

Se entiende por “promoción” toda y cualquier actividad informativa y persuasiva por los productores y distribuidores, cuyo efecto es inducir la prescripción, suministro, adquisición y/o uso de medicamentos. Todo mensaje promocional con relación a medicamentos deberá ser seguro, preciso, confiable, informativo, balanceado, actualizado, posible de ser constatado y de buen gusto. No debe contener distorsiones, afirmaciones no verificables u omisiones dirigidas a la inducción del uso no justificado del medicamento.

Las comparaciones de productos deben ser fácticas, justas y comprobables. El proceso de promoción destinado al médico es lo que ha provocado más problemas éticos al utilizar métodos que le ofrecen beneficios y pueden llevar a distorsiones de lo que sería una prescripción correcta.

Para promover el consumo de sus productos, la industria utiliza visitantes, publicidad en medios de comunicación, subvención de actividades formativas, beneficios promocionales y pagos de diferentes formas. Un representante visita un promedio de 15 médicos por día para distribuir trabajos científicos, muestras gratis, regalos pequeños y *visual aid*. Además de proveer información, los representantes pueden emplear técnicas para influir en que los médicos alteren sus prácticas de prescripción.

El *visual aid* es un material promocional que consiste en un folleto con informaciones que destacan de manera colorida y agradable los beneficios del producto, aparte de compararlo con los de los concurrentes por medio de gráficos. Considerando el posible impacto de estos panfletos y propagandas sobre las prácticas terapéuticas, se espera que el material suministre informaciones importantes y confiables sobre el producto anunciado, la

posología, composición, referencias, contraindicaciones, atenciones, advertencias y reacciones adversas, aparte de cumplir la ley que reglamenta la propaganda en el país en cuestión.

Estudios revelan que, en Brasil, las mayores deficiencias de ese material son las relacionadas con informaciones sobre contraindicaciones, atenciones, advertencias y reacciones adversas, y con las referencias. Además, en la gran mayoría el tamaño de la letra es muy pequeño. Los argumentos visuales más utilizados son recursos gráficos con superlativos y frases de impacto que, en general, versan sobre eficacia, seguridad, comodidad posológica, rapidez de acción y alta tolerabilidad.

Esta publicidad busca mostrar al médico detalles sobre enfermedad y terapéutica –a veces con verdades fisiopatológicas de fondo, pero irrelevantes del punto de vista de la medicina basada en evidencias– y asociar la prescripción de tal o cual medicamento a poderes y efectividad increíbles e insensatos, pues no sólo consideran el producto en el proceso de salud-enfermedad, sino que lo presentan exento de riesgos.

Los simposios son útiles para diseminar información. El objetivo científico y el valor educacional pueden ser acentuados si tales eventos son organizados por cuerpos científicos o profesionales. Sin embargo, entregan una parcela significativa de espacio y tiempo para la venta de los laboratorios.

En opinión de la OMS, la promoción bajo la forma de beneficios financieros o materiales no debía ser ofrecida a profesionales de la salud para influenciarlos a prescribir medicamentos. Ciertamente, hay un acuerdo universal que no condena cuando se reciben contribuciones de bajo costo; una infinidad de ítems que traen el nombre comercial del producto y que esperan promover su recuerdo en el médico con la consecuente prescripción.

Hay acuerdo también, en condenar esta vez, cuando la donación consiste en viajes u honorarios para asistir, como oyente o expositor, a un evento en que se hace propaganda abierta o más o menos disimulada de un producto farmacéutico.

Diversos problemas éticos surgen con relación a aceptar estos estímulos. El principal es el sentimiento de deuda generado en el médico cuando recibe una donación. Esta relación de intercambio genera un modelo de reciprocidad equilibrada, en el cual el donador espera algo a cambio, aunque que no sea de inmediato. Si no es así, y no recibe una compensación recíproca, la relación social será tensa.

Negar la influencia de las donaciones sobre el comportamiento es ingenuidad. Su aceptación trae el riesgo de perder la objetividad en las decisiones terapéuticas por obligaciones conscientes o inconscientes.

Las muestras gratis son una fracción del medicamento que normalmente se entrega a la clase médica para que el producto sea evaluado o recordado, incrementando la prescripción. Son un recurso aprobado por las autoridades sanitarias que las compañías usan para introducir un producto nuevo y cuya eficacia ya está demostrada. Se ofrecen en cantidades suficientes para tratamiento de cinco a diez pacientes.

Podemos definir “conflicto de interés” como un conjunto de condiciones en las que el juicio profesional relacionado con un interés primario (el bienestar del paciente o la validez de la investigación) tiende a ser influenciado por un segundo (como ganancia financiera).

Una relación establecida sobre la base de un ejercicio profesional, como es la relación clínica, obliga, por un contrato implícito, a velar por el interés del paciente. En la coyuntura actual de intereses económicos en la práctica de la medicina, es obligatorio recordar que los intereses de los pacientes preceden a los de las demás partes. El volumen de recursos gastados en las diversas enfermedades genera gran presión informativa de la industria farmacéutica sobre el médico, que tiene de decidir qué medicamento administrar al paciente. La elección entre diferentes opciones, todas válidas, puede tener efectos médicos y económicos muy diferentes y, por tanto, también implicaciones de carácter ético.

La prescripción de nuevos fármacos termina por involucrar no sólo principios farmacocinéticos, farmacodinámicos, farmacotécnicos y farmacoecológicos, sino también factores que puedan influenciar la elección médica en los recetarios.

La interpretación de lo que es ético varía en diferentes sociedades(40). La cuestión es qué se puede considerar un comportamiento “adecuado”. Así, la convivencia de la categoría médica con la industria en todos los niveles, desde la participación en congresos hasta la relación individual, es asunto delicado para la sobrevida de la conducta médica y el beneficio de los pacientes, debiendo ser abordado crecientemente en las discusiones éticas.

De acuerdo con Margolis(41), la respuesta de los médicos a las actividades promocionales de la industria farmacéutica ha sido objeto de debate y controversia. Postula que la aceptación de cualquier forma de donaciones viola los deberes fundamentales del médico de no causar daño, de justicia y de autoperfeccionamiento. La comunidad médica debe mantener clara esta posición y actuar de forma coherente. Como la práctica médica está bastante ligada al uso de medicamentos, los médicos deben tener el cuidado de examinar sus relaciones con la industria farmacéutica.

La promoción ética de los productos farmacéuticos es compatible con la autonomía de la prescripción médica, siempre que todas las partes cumplan sus compromisos y compartan responsabilidades(42).

Con el fin de evitar posibles abusos, los países hacen uso de legislaciones específicas para regular la propaganda de medicamentos. En ese contexto el Mercado Común del Sur (Mercosur) publicó en 2008 algunas directrices sobre promoción, propaganda y publicidad de medicamentos y discutió la importancia de promover acciones regionales para el control de la publicidad de productos bajo vigilancia sanitaria y de contar con directrices por medio de los órganos competentes en el área de la salud(43).

Se consideró también la necesidad de ampliar la protección de la salud pública y la seguridad con relación a los riesgos asociados al uso de medi-

camentos estimulado por la promoción, propaganda y publicidad, aparte de que los medicamentos son bienes de salud, no de consumo.

El Mercosur reveló su preocupación sobre la promoción y la propaganda de medicamentos y sus consecuencias nocivas para la salud colectiva.

No se dejaron fuera tampoco los Criterios Éticos para la Promoción de Medicamentos, establecidos por la OMS en 1988; tampoco la necesidad de proteger segmentos vulnerables de la población –tales como los infanto-juveniles, de tercera edad, embarazadas y portadores de enfermedades crónicas– de los posibles efectos nocivos de la propaganda de medicamentos.

Las autoridades sanitarias deben buscar seguridades de que las informaciones divulgadas sean confiables, precisas, verdaderas, actualizadas y susceptibles de comprobación, por medio de la identificación de su fuente/origen, de forma de posibilitar la fundamentación de decisiones clínicas. La promoción, propaganda y publicidad de medicamentos: (a) deben evidenciar su carácter promocional y presentar informaciones imparciales, basadas en evidencias científicas, sin apelación emocional y no induciendo a interpretaciones equivocadas, capaces de ocasionar error o confusión⁽⁴³⁾; (b) no deben inducir la prescripción, dispensación o uso indiscriminado, innecesario, incorrecto o inadecuado de medicamentos, correspondiendo a las autoridades sanitarias garantizar que las informaciones sean divulgadas de forma equilibrada, describiendo tanto los beneficios como los riesgos asociados al medicamento.

Las autoridades sanitarias, considerando las especificidades de cada país, deben trabajar para garantizar que la promoción, propaganda y publicidad de medicamentos posibiliten elecciones racionales relativas al uso de medicamentos, en especial en el seguimiento y en la fiscalización, asegurando el derecho legítimo del acceso a la información, sin sacar provecho de preocupaciones relacionadas con la salud.

En lo que se refiere a la relación entre médicos e industria farmacéutica, los intereses de los pacientes están por sobre otro tipo de intereses⁽⁴⁴⁾.

Referencias

1. Capanema LXL, Palmeira Filho PL. Indústria Farmacêutica Brasileira: Reflexões sobre sua Estrutura e Potencial de Desenvolvimento. In Torres Filho ET, Puga FP. *Perspectivas do investimento 2007/2010*. Rio de Janeiro: BNDS; 2007: 163-206.
2. Capanema LXL, Palmeira Filho PL. A cadeia farmacêutica e a política industrial: uma proposta de inserção do BNDES. *BNDES Setorial* 2004 Mar; 19: 23-48.
3. Caravante Junior FPG. *Legislação internacional sobre os medicamentos genéricos: análise comparativa dos parâmetros necessários ao registro e comercialização recomendados pela organização mundial de saúde*. [dissertação]. Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara- UNESP; 2004.
4. Vandergrift M, Kanavos P. Health policy versus industrial policy in the pharmaceutical sector: the case of Canada. *Health Policy* 1997; 41:241-247.
5. Alonso IG. Patentes farmacêuticas y medicamentos genéricos. *Pharmaceutical Care* España 2000; 2: 161-168.
6. Silva AM. Medicamentos Genéricos: uma importante conquista. *O mundo da saúde* 2000 Mar/Abr; 24(2): 1102.
7. Marques MB. Patentes farmacêuticas e acessibilidade aos medicamentos no Brasil. *História, ciências, saúde* 2000 Mar/Jun; 7(1): 7-21.
8. Hayden C. Sem patente não há genérico: acesso farmacêutico e políticas de cópias. *Sociologias* 2008 Jan/Jun; 10(19): 62-91.
9. Homedes N, Ugalde A. Multisource drug policies in Latin America: survey of 10 countries. *Bulletin of the World Health Organization* 2005; 83(1): 64-70.
10. Garattini L, Tediosi F. A comparative analysis of generics markets in five European countries. *Health Policy* 2000; 51: 149-162.
11. Petryna A, Lakoff A, Kleinman A. *Global Pharmaceuticals: ethics, markets, practices*. Durham, NC and London: Duke University Press; 2006.
12. Abbott F. The WTO Medicines Decision: world pharmaceutical trade and the protection of public health. *American Journal of International Law* 2005; 99: 317-358.
13. Callon M. Introduction. In: Michel C. *The Laws of the Markets*. Oxford: The Sociological Review; 1998: 244-276.

14. Schramm FR. Paradigma biotecnocientífico e paradigma bioético. In: Oda LM. *Biosafety of Transgenic Organisms in Human Health Products*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 1996: 109-127.
15. Callahan D. *Setting limits. Medical goals in an aging society*. Washington D.C.: Georgetown University Press; 1987.
16. Callahan D. *What kind of life. The limits of medical progress*. Washington D.C.: Georgetown University Press; 1990.
17. Callahan D. The goals of medicine. Setting new priorities. *Hastings Center Report*, Special Supplement 1996; S1-S26.
18. Snow C, Ottensmeyer E. Managing strategies and Technologies. In: Lawless M, Gomezmeja L. *Strategic management in high technology firms*. Greenwich, Conn: JAI Press; 1990.
19. Bahrami H, Evans S. Stratocracy in high technology firms. *California Management Review* 1987; 30: 51-66.
20. Bateman TS, Snell SA. *Administração: Construindo a Vantagem competitiva*. São Paulo: Atlas; 1998.
21. Gattiker UE. *Technology management in organizations*. Newbury Park, California: Sage; 1990.
22. Utterback JM. *Mastering the dynamics of innovation*. Boston: Harvard Business School Press; 1994.
23. Fineberg HV. Technology assessment. Motivation, capability, and future directions. *Med Care* 1985; 23(5): 663-671.
24. Gadelha CAG, Quental C, Fialho BC. Saúde e inovação: uma abordagem sistêmica das indústrias da saúde. *Cad. Saúde Pública*. 2003 Jan/Fev; 19(1): 47-59.
25. Evidence based medicine working group. Evidence based medicine. *JAMA* 1992; 368: 2420-2425.
26. Schramm FR, Escosteguy CC. Bioética e avaliação tecnológica em saúde. *Cad. Saúde Pública* 2000 Out/Dez; 16(4): 951-961.
27. Palmeira Filho PL, Pan SSK. Cadeia Farmacêutica no Brasil: Avaliação Preliminar e Perspectivas. *BNDES Setorial* 2003 Set; 18: 3-22.
28. Guimarães R. Bases para uma política nacional de ciência, tecnologia e inovação em saúde. *Ciência & Saúde Coletiva* 2004; 9(2): 375-387.

29. Avelar ACM, Gomes BJL, Brochado MR. Inovação e Flexibilidade na Indústria Farmacêutica Resultante da Política de Genéricos no Brasil. In: *XXIV Encontro nacional de Engenharia de Produção*, 2004; Florianópolis: Anais.
30. Frenkel J, Reis JA, Araújo Júnior JT, Naidin LC. *Tecnologia e competição na Indústria Farmacêutica Brasileira*. Rio de Janeiro: Financiadora de Estudos e Projetos, Centro de Estudos e Pesquisas; 1978.
31. Fialho BC, Quental C, Gadelha CAG. *Public roles in the pharmaceutical sector Rio de Janeiro*. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2001.
32. Gadelha CAG. *Biotecnologia em saúde: um estudo da mudança tecnológica na Indústria Farmacêutica e das perspectivas de seu desenvolvimento no Brasil*. [dissertação]. Campinas: Instituto de Economia, Universidade Estadual de Campinas; 1990.
33. Bermudez JAZ. *Indústria Farmacêutica Estado e Sociedade: Crítica da política de medicamentos no Brasil*. São Paulo: Hucitec; 1995.
34. Pavitt K. Sectoral patterns of technical change: Toward a taxonomy and a theory. *Research Policy* 1984; 13: 343-373.
35. Bennett S, Quick JD, Velasquez G. *Public-Private roles in the pharmaceutical sector. Implications for equitable access and rational drug use*. Geneva: World Health Organization; 1995.
36. BCG (Boston Consulting Group). *Ensuring cost-effective access to innovative pharmaceuticals. Do market interventions work?* Boston: BCG; 1999.
37. Gelijns AC, Rosenberg N. The changing nature of medical technology development. In: Rosenberg N, Gelijns AC, Dawkins H. *Sources of medical technology: universities and industry*. Washington, DC: National Academy Press; 1995: 3-14.
38. Molinari GJD, Moreira PCS, Conterno LO. A influência das estratégias promocionais das indústrias farmacêuticas sobre o receituário médico na Faculdade de Medicina de Marília: uma Visão Ética. *Revista Brasileira de Educação Médica* 2005 Mai/Ago; 29(2).
39. Luchessi AD, Marçal BF, Araújo GF, Uliana LZ, Rocha MRG, Pinto TJA. Monitoração de propaganda e publicidade de medicamentos: Âmbito de São Paulo. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2005 Jul/Set; 41(3): 345-349.

40. WHO. World Health Organization. *Ethical criteria for medicinal drug promotion*. Geneve. Sitio en Internet. Disponible en: <http://mednet2.who.int/edmonitor/edition/edm17a.html>
41. Margolis LH. The ethics of accepting gifts from pharmaceutical companies. *Pediatrics* 1991; 88: 1233-1237.
42. Lavalle P. Ética em saúde e consciência. *Diálogo Médico* 2007 Mai/Jun. Sitio en Internet. Disponible en: http://www.dialogomedico.com.br/dm/2007_0506/especiais/etica_PT.htm?freetextitem1page=2
43. MERCOSUL. *Diretrizes sobre promoção, propaganda e publicidade de medicamentos no MERCOSUL*. MERCOSUL/GMC/RES. Nº 54/08. 2008. Sitio en Internet. Disponible en: http://www.mercosur.int/msweb/Normas/normas_web/Resoluciones/PT/2008/Res%2054-08_PT_Directrices%20Promocion%20y%20Propaganda.doc
44. Martino MS. Ética de la prescripción. Conflictos del médico con el paciente, la entidad gestora y la industria farmacéutica. *Med Clin (Barc)* 2001; 116(8): 299-306.

Aspectos éticos y legales del desarrollo de productos farmacéuticos y contaminación del medio ambiente

Aldo Álvarez Risco

1. Ética y medio ambiente

En las páginas Web de los diferentes laboratorios farmacéuticos(1-6) podemos leer las diferentes declaraciones respecto de los compromisos de cada una de estas empresas con el medio ambiente. Sin embargo, actualmente nos toca vivir en un ambiente tóxico, contaminado, situación que a mediano plazo provoca la aparición de nuevas enfermedades que deterioran la salud y acaban finalmente con la vida de muchas personas.

En países como España se reporta que 16.000 personas mueren al año por contaminación del aire, tres veces la cantidad de muertes por accidentes de tráfico en ese país(7). De otro lado, ya en 2004 la OMS había declarado que la contaminación del aire y del agua, y otros peligros medioambientales conexos, matan cada año en todo el mundo más de tres millones de niños menores de cinco años, por lo cual publica el primer “Atlas sobre Salud Infantil y Medio Ambiente”, en el que reúne una serie de datos sobre los efectos de los riesgos ambientales en la salud de los niños(8).

¿Cómo se explica que podamos tener este panorama tan desfavorable para la salud de la población a pesar de las declaraciones de cuidado del medio ambiente por parte de las empresas?

Lo cierto es que muchas empresas ignoran el medio ambiente. Al contaminar el aire y el agua se convierten en el centro de reclamos, juicios y

de la atención negativa de los distintos medios de comunicación. ¿Cuál debería ser el modo más adecuado para incentivar a las empresas para que no contaminen? Por iniciativa propia, muchas empresas deciden “cumplir la regla ecológica” pero otras pasan por alto todos aquellos relacionados con el cuidado ambiental establecido por ley.

En 2004 se llevó a cabo la Conferencia Académica Global Compact de las Naciones Unidas llamada “*Bridging the Gap: Sustainable Environment*” (Tendiendo puentes: medioambiente sostenible)(9). El profesor Michael Lenox, de la Universidad de Duke, examinó el motivo por el cual las empresas optan por obtener certificación relacionada con el medio ambiente –por ejemplo, el ISO 14001(10) o EMAS (*Eco-Management & Audit Scheme*)(11)–, concluyendo que lo realizan no precisamente porque desean cuidar el medio ambiente o para ser bien vistas por la prensa, sino con la finalidad comercial de mandar mensajes a los potenciales consumidores.

Por otro lado, existen empresas que, para mejorar sus procesos, inician una política de cuidado del medio ambiente, logrando optimizar sus recursos al mismo tiempo; estas empresas estarían en condiciones de obtener certificaciones de un modo más rápido. No obstante, se analizó que precisamente las empresas que más contaminan son las más interesadas en certificar.

Hasta aquí puede parecer que las certificaciones señalan de modo contundente que las empresas desarrollan sus actividades protegiendo el medio ambiente mediante la producción nula o casi nula de contaminantes; sin embargo, la obtención de estas certificaciones no obliga a que se alcancen metas específicas –por ejemplo, la disminución del 10% de los contaminantes–, sino que expresa la intención de la empresa de mejorar sus procesos.

Asimismo, se presentaron resultados que evidenciaban que aquellas empresas certificadas contaminan más que otras que no lo habían sido. En realidad, el motivo es que buscaban transmitir el mensaje: “es posible que contaminemos pero estamos trabajando para mejorar”. Finalmente, ex-

presaron que la certificación es un indicador que la empresa tiene un sistema de gestión medioambiental que lleva a mejores resultados.

2. Riesgos asociados a los residuos químico-farmacéuticos

Diferentes publicaciones corroboran el gran impacto negativo de la contaminación atmosférica y, al mismo tiempo, los efectos positivos que se generan cuando se toman las medidas pertinentes. Por ejemplo, un estudio publicado en el *The New England Journal of Medicine*(12) muestra cómo cada reducción de 10µg por metro cúbico de partículas de contaminación se traduce en una ganancia de más de siete meses de esperanza de vida para los habitantes de una ciudad. Además, el beneficio es independiente de variables como el tabaquismo o los cambios demográficos y socioeconómicos.

Asimismo, se han realizando distintos estudios evaluando el impacto de la polución sobre la expectativa de vida de la gente así como de la aparición de nuevas enfermedades(13-15), para lo cual se han usado diversos biomarcadores.

Biomarcadores

Son medidas en los niveles molecular, bioquímico o celular –tanto en poblaciones naturales provenientes de hábitats contaminados como en organismos expuestos experimentalmente a contaminantes–, que indican que el organismo ha estado expuesto a sustancias tóxicas y la magnitud de la respuesta del organismo al contaminante(16).

Consideramos biomarcadores a las medidas realizadas en los niveles molecular y celular de organización biológica, porque en estos niveles ocurre la interacción inicial de los contaminantes con los organismos, sobre la base de los cuales podemos desarrollar medidas sensibles que sirvan como señales de alarma temprana de efectos en los niveles superiores de individuo, población o ecosistema.

Podemos distinguir dos tipos de biomarcadores: los que indican exposición y los que indican el daño producido por la exposición. Es conveniente que las medidas de los dos tipos se lleven a cabo en los mismos individuos ya que, entre otras razones, facilita la demostración de relaciones causa/efecto y aumenta la capacidad de desarrollar modelos estadísticos que permitan predecir el grado de perturbación sufrido por el sistema. En general, es necesario utilizar una batería de biomarcadores, organizados de forma jerárquica y relacionada funcionalmente entre ellos.

El análisis de biomarcadores de exposición y de efecto es un instrumento clave para detectar el impacto de la contaminación sobre la salud de los ecosistemas, normalmente en combinación con otras aproximaciones para la evaluación de la calidad del medio, como los análisis químicos convencionales, los bioensayos y los estudios ecológicos a largo plazo.

Prevención del riesgo y protección de la salud(17)

Si bien el medio ambiente se contamina con diferentes sustancias de origen industrial, las personas que trabajan en la industria farmacéutica también están en peligro por la manipulación de diferentes sustancias. En las operaciones de manejo y uso de sustancias químicas es cuando se producen la mayoría de los accidentes, como intoxicaciones, quemaduras, entre otros. El origen de estos problemas suele ser, por lo general, el desconocimiento de los efectos nocivos de las sustancias y la ausencia de prácticas de trabajo seguras.

Desde el punto de vista preventivo, los trabajadores vinculados con la producción de medicamentos pueden estar sometidos a determinados riesgos laborales. En la protección de la salud de los trabajadores de la industria químico-farmacéutica se debe tomar en consideración: a) las propiedades farmacológicas de los principios activos, b) las medidas preventivas y c) el tipo de exposición.

Los principios activos como agentes químicos

Primero se sitúan los principios activos, siendo los componentes restantes que forman parte de su composición –diluyentes, dispersantes, entre otros– agentes cuyo objetivo es contribuir con la eficacia de la actividad de la forma farmacéutica concreta (inyectable, comprimido, cápsula, etc.). El principio activo es un agente químico peligroso, que puede originar riesgos para la salud de los trabajadores en su lugar de trabajo si están sometidos a una exposición descontrolada.

Deben tenerse en cuenta los efectos derivados de la exposición prolongada a determinados fármacos, así como los llamados efectos secundarios y de cualquier otro tipo. Asimismo, algunos tipos de fármacos son cancerígenos, mutagénicos y tóxicos para la reproducción, por lo que la protección de los trabajadores frente a los riesgos por exposición debería realizarse según las normativas vigentes, siempre que un principio activo se reconozca como tal.

La producción de fármacos y su entorno

Segundo, el propio proceso productivo es en general largo y complejo, con una serie de fases y subfases. Algunas de esas fases pueden incluir una parte previa para la obtención del principio activo, con operaciones de carga, trasvases, aislamiento del producto, cargas de producto húmedo, secado y tamizado y descargas, así como tomas de muestras y pesadas.

La producción del medicamento propiamente tal, con una determinada forma farmacéutica, se lleva a cabo a partir del principio activo; cada operación implica unos determinados riesgos higiénicos de acuerdo con sus características, la naturaleza química de los agentes que intervienen (los componentes empleados en la fase en cuestión, sustancias base o el principio activo en reprocesos), el estado físico en que se encuentran (en húmedo o en seco) y las posibles incidencias y anomalías que puedan producirse en su ejecución (vertidos, obstrucciones, etc.).

Desde el punto de vista de transmisión de la información, el conocimiento de las propiedades terapéuticas (farmacológicamente establecidas, que constan en el registro) y especialmente de los riesgos potenciales que implican para la salud de los trabajadores implicados en la producción es a menudo muy escaso o nulo, a menos que sean debidamente informados, lo que frecuentemente no ocurre. Esta falta de información en materia de riesgos puede ser manifiesta entre los trabajadores de aquellos subsectores o empresas que únicamente intervienen en la producción de principios activos, agravada por el hecho de que van destinados a terceras empresas (dentro de un mismo grupo empresarial químico-farmacéutico o fuera de él), que son las que comercializan las especialidades.

Otros aspectos

Finalmente, se deben considerar aspectos vinculados con las características físicas del principio activo y la tecnología empleada en la producción de una determinada especialidad farmacéutica, como es el tamaño de partícula, lo que influye en la exposición real de los trabajadores por vía inhalatoria. También deben contemplarse los componentes restantes de un determinado medicamento que, aun careciendo de actividad farmacológica propia, pueden desencadenar determinados efectos en ciertos individuos bajo determinadas condiciones.

No se deben ignorar las propias características de los trabajadores, su estado de salud o su aptitud física, psíquica o sensorial para el puesto de trabajo, o el hecho de que sean especialmente sensibles, aspectos imprescindibles en la evaluación de riesgos, con el fin de adoptar las medidas preventivas y de protección necesarias.

Medidas preventivas

Cuando el riesgo potencial de exposición a estos agentes en el puesto de trabajo no sea leve, se recomienda aplicar las medidas específicas de prevención y protección y de vigilancia de la salud de los trabajadores.

Concretamente, la evaluación del riesgo derivado de la exposición por vía inhalatoria a los agentes químicos incluye la medición ambiental en la zona de respiración del trabajador por un procedimiento de medición que debe ser preestablecido. Una cuestión esencial en la evaluación del riesgo por exposición a fármacos es que, en general, no hay valores límite de exposición profesional para los principios activos.

Exposición

Exposición laboral significa el contacto del trabajador con los agentes químicos que se encuentran presentes en su lugar de trabajo, siendo las vías más frecuentes la inhalatoria y la dérmica. Los efectos que pueden ejercer los agentes químicos peligrosos por sus propiedades toxicológicas en los trabajadores varían según una serie de aspectos que, precisamente, caracterizan la exposición o contacto: el patrón temporal, la dosis y la vía. Estos se pueden combinar de múltiples maneras.

En general, se otorga especial consideración a los denominados efectos sistémicos, que se producen en un lugar u órgano distinto del punto o zona de contacto del organismo con el agente químico tóxico y que, por tanto, se producen una vez que éste ha sido absorbido. No obstante lo anterior, los efectos de tipo local pueden representar riesgos notables. Con el fin de simplificar razonablemente el patrón temporal, se puede distinguir entre exposición aguda y exposición crónica.

La primera es de corta duración, pudiendo oscilar entre unos minutos y varias horas, sin sobrepasar habitualmente una jornada laboral, y se considera que siempre es inferior a las 24 horas. En general, se trata de exposiciones a concentraciones relativamente elevadas o muy elevadas. La cantidad total de agente que entra en contacto con el organismo en el período de exposición es la llamada “dosis externa”, y cuanto mayor más fácil resulta el paso de una cantidad importante del mismo a través de las barreras estructurales y fisiológicas que separan el organismo del medio externo, para ser distribuida por todos los tejidos y órganos. La

dosis interna es la cantidad de agente que existe en el organismo en un momento determinado, resultado del equilibrio cinético de los procesos de absorción, metabolismo, acumulación y excreción que lleva a cabo el organismo actuando sobre tal agente, y que en conjunto se conocen como su “toxicocinética”.

Por el contrario, el conjunto de los efectos adversos que ejerce el agente o sus metabolitos en el organismo constituyen la “toxicodinamia” del agente tóxico en cuestión. A este respecto, muchos agentes presentan una relación dosis-efectos; es decir, al administrar dosis crecientes a distintos animales de experimentación aumenta la gravedad de los efectos adversos producidos y su intensidad. Esta relación, cuando existe, también es aplicable a la especie humana, con las debidas reservas. El efecto adverso que se presenta con la dosis más baja es el llamado efecto crítico, el cual a veces es el efecto con más significado toxicológico y el que aparece más pronto.

La relación dosis-respuesta se refiere a la proporción de individuos que presenta un determinado efecto concreto (de los muchos que puede producir un agente), que aumenta con la dosis administrada. Aquella dosis con la que presentan dicho efecto la mitad de los individuos tratados es la DE50 (dosis-efecto 50). De manera análoga, la DL50 (dosis letal 50) es la cantidad administrada en dosis única que produce la muerte del 50% de los animales en las condiciones de experimentación establecidas y en la especie animal ensayada; la CL50 (concentración letal 50) es la concentración que produce idéntico efecto por vía inhalatoria en una exposición de cuatro horas.

En la exposición aguda, el agente suele alcanzar concentraciones importantes en los órganos o tejidos sobre los que es susceptible de actuar, produciendo en un primer momento pequeños cambios en determinados parámetros biológicos. Cuando los cambios generados son de tal magnitud que no pueden ser compensados por los mecanismos de que dispone el organismo (homeostasis), el equilibrio dinámico de las distintas funciones puede resultar alterado, dando origen a trastornos o manifestaciones propias de una intoxicación aguda.

Las manifestaciones de una intoxicación aguda laboral suelen aparecer a las pocas horas y su gravedad depende, obviamente, de las características del propio agente, la concentración de exposición y su duración. Ocasionalmente, cuando el agente tóxico es de una potencia considerable (o con ciertas características especiales) o la intoxicación aguda es de cierta gravedad, se pueden llegar a producir alteraciones de carácter irreversible y significar pérdidas de determinadas capacidades de la persona afectada.

Exposición crónica

Lo que caracteriza la exposición crónica es precisamente su duración, que va desde los tres meses a varios años, o incluso toda la vida. Se habla de carga corporal cuando un determinado agente químico tiende a acumularse en el organismo; puede ser significativa cuando las concentraciones ambientales son relativamente elevadas en comparación con unos criterios higiénicos y unos valores límite, y el tiempo de exposición es prolongado. En la exposición crónica pueden producirse también cambios en los parámetros biológicos que, al superar la capacidad de autorregulación de los mecanismos fisiológicos, originen efectos adversos para la salud, distintos en general de los producidos por el mismo agente en exposición aguda.

Cuando existe sobreexposición y tal situación dura mucho tiempo puede sobrevenir una enfermedad profesional que se caracteriza por una serie de manifestaciones clínicas. En general, se requiere un período prolongado de sobreexposición para que el trabajador presente un cuadro clínico variado, pudiendo ser excepcionalmente de unos pocos meses, en ciertos casos, aunque casi siempre es de años.

Frente a los riesgos por exposición crónica, que son los más preocupantes en el ámbito de la industria farmacéutica, se debe tomar en consideración tres tipos de actuaciones: el control ambiental, el control biológico y la vigilancia de la salud. La detección precoz de tales alteraciones en los trabajadores puede evitar los efectos de una sobreexposición crónica, permitir

conclusiones acerca de la eficacia de las medidas preventivas y llevar a cabo las oportunas modificaciones.

Peligrosidad de los fármacos y riesgos para la salud

Los riesgos para el trabajador en la producción de las especialidades farmacéuticas dependen de la peligrosidad del principio activo (de los que puede haber más de uno en una misma especialidad), de la forma farmacéutica en proceso, de los restantes componentes (aunque por sus propiedades toxicológicas son, en general, muchísimo menos activos como agentes químicos) y de otros aspectos.

Algunos de tales componentes actúan como modificadores de la biodisponibilidad, es decir, facilitan niveles más altos del principio activo en el organismo y una acción farmacodinámica más eficaz en el enfermo. Obviamente, el riesgo higiénico conjunto del principio activo y el modificador de su biodisponibilidad no puede ser evaluado como aditivo para el trabajador sano. El criterio adecuado para tal fin ha de derivar de la correcta aplicación de principios generales de farmacología y del conocimiento farmacológico específico sobre los principios activos y los modificadores de la biodisponibilidad en cada caso.

Análogas consideraciones son aplicables cuando el trabajador está expuesto simultáneamente a dos o más principios activos que presentan acción sinérgica de potenciación o incompatibilidad, o cuando, siendo la exposición sucesiva, no transcurre el tiempo suficiente (a veces se precisan varias semanas) para que se haya eliminado totalmente el primero antes de iniciar la exposición al segundo. Otra cuestión importante es el período de exposición del trabajador. Desde el punto de vista clínico, hay fármacos que se administran en dosis única, otros en dosis repetidas por un tiempo más o menos corto (días, semanas), algunos durante meses, años o incluso toda la vida. Pero, independientemente de su aplicación clínica, la exposición del trabajador puede durar años, con unos efectos potenciales sobre su salud a largo plazo que son tanto menos conocidos cuanto más corta es la duración del tratamiento en su uso clínico.

La vía de exposición del trabajador puede modificar los efectos por razones farmacocinéticas (diferente absorción) y por razones farmacodinámicas (efecto por la vía de exposición laboral, muy distinto del producido por la vía habitual de administración del fármaco). En general, en el ámbito de la industria farmacéutica, cuando no se dispone de datos experimentales de la absorción de un principio activo por vía inhalatoria, se considera que es del 100%, aunque el porcentaje real de sustancia absorbida es inferior.

3. Manejo de los residuos por la industria farmacéutica

Disposición de medicamentos caducos

Algunos de los procedimientos establecidos por la OMS(18) para la disposición de medicamentos caducos incluye:

1) Devolución al fabricante o donante: en el caso de hospitales, clínicas y farmacias, toda vez que sea posible, se deben devolver los medicamentos caducos hacia el fabricante para que este disponga de ellos en condiciones de seguridad, especialmente aquellos que pueden presentar problemas, como es el caso de los antineoplásicos. Si bien en algunos países el canje de medicamentos ya no es obligatorio (como medida de protección de los laboratorios debido a la gran necesidad de canje, motivado a su vez por las malas programaciones de compras en las instituciones), es importante que las instituciones soliciten el apoyo del fabricante para disponer de estos medicamentos cuando expiren.

En el caso de donaciones, existen muchos componentes que pueden generar diversos problemas. Se ha hecho una costumbre que ante la ocurrencia de desastres naturales se reciban donaciones, muchas de ellas no solicitadas, con medicamentos vencidos(19). Es necesario exigir que éstas tengan un documento en el cual se detallen los nombres de los medicamentos (tanto el nombre de marca como su Denominación Común Internacional), unidad de medida, país de fabricación, fecha de expiración y condiciones de almacenamiento. Sólo después de una evaluación de esta información se debe aceptar el envío.

El problema surge cuando se hace el envío sin comunicar antes y los medicamentos se quedan en aduanas. Si los medicamentos están vencidos y ya están en aduanas, el país que los recibió tiene que hacerse cargo del producto. Precisamente esta práctica no ética permite que los fabricantes se deshagan de vencidos o muy próximos a vencerse y le transfieran, disfrazada de ayuda, la responsabilidad a otro país.

Ahora bien, si la donación proviene del mismo país, la devolución se facilita; de no ser así, la devolución al fabricante se hace prácticamente imposible y, en todos los casos, costosa. También hay personas que donan medicamentos provenientes de sus casas, situación parecida a la anterior. En razón de ello, y con el fin de enviar y recibir donaciones de modo óptimo, se requiere una real reforma de las actividades que se realizan actualmente(20), por lo que es recomendable seguir las directrices elaboradas por la OMS(21).

2) Vertederos: Un vertedero es un sitio en el cual se arrojan directamente los desechos sin tratamiento ni preparación. En los países en desarrollo se usan los basureros abiertos, en los cuales los desechos sin tratar son descargados en un lugar abierto, no tratado específicamente y sin controles, por lo cual no existe ninguna protección para el ambiente local. Se recomienda no arrojar productos farmacéuticos en este tipo de basureros, a menos que sea como último recurso.

En algunos países, mediante un depósito instalado en las farmacias, se recolectan los medicamentos vencidos. Posteriormente, en coordinación con las municipalidades, recogen el contenido de los depósitos y los llevan a los basureros abiertos. Aun cuando estas medidas son positivas para controlar los riesgos de contaminación asociados, se deben descargar después de tratarlos previamente. Además, la eliminación de medicamentos en basureros abiertos, no controlados, con aislamiento insuficiente del acuífero u otras vías de agua puede dar lugar, en el peor de los casos, a la contaminación del agua potable.

También es una práctica usual la quema de productos farmacéuticos por combustión a baja temperatura en recipientes abiertos, lo que genera la liberación de contaminantes tóxicos a la atmósfera. Por tanto, puede quemarse el papel y el cartón de los envases, pero no el policloruro de vinilo (PVC), afectando a quienes viven en las inmediaciones y a los que realizan dicha actividad, habiéndose reportado elevadas cantidades de problemas respiratorios y otros problemas de salud(22).

Dentro de la industria farmacéutica, varios *blister* son fabricados con productos menos tóxicos, como el aluminio, aunque el porcentaje de uso frente al PVC es mucho menor.

3) Residuos hospitalarios: una discusión ética y legal

La transmisión de enfermedades por residuos contagiosos es la amenaza más grande e inmediata de los residuos generados en los centros de salud. Si no se tratan de modo que los organismos patógenos queden destruidos, habrá cantidades peligrosas de agentes microscópicos causantes de enfermedad, como virus, bacterias, parásitos y hongos. Estos agentes pueden entrar en el organismo a través de pinchazos y cortaduras en la piel, por las membranas mucosas en la boca, por inhalación a los pulmones, al tragar, o por vector (organismos que portan gérmenes, como los mosquitos).

Las personas que entran en contacto directo con los residuos son quienes están en mayor riesgo; por ejemplo, trabajadores de la salud, personal de limpieza, pacientes, visitantes, personal que recoge basuras y trabaja en los basureros, separadores, drogadictos y quienes consciente o inconscientemente usan jeringas contaminadas “recicladas”.

Diversos estudios han evaluado cualitativa y cuantitativamente el contenido microbiológico de los residuos sólidos hospitalarios y residuos domiciliarios (domésticos). Los residuos domiciliarios contienen en promedio más microorganismos con potencial patógeno para humanos que los residuos sólidos hospitalarios. Investigaciones han demostrado que los resi-

duos domésticos contienen en promedio 100 veces más microorganismos con potencial patogénico para humanos que los residuos sólidos hospitalarios(23).

Por otro lado, para valorar el peligro se debe considerar además la supervivencia de los microorganismos patogénicos en el medioambiente, que es limitada a excepción de algunos de ellos. Cada microorganismo tiene una tasa de mortalidad específica según su resistencia a las condiciones del medio, tales como temperatura, humedad, disponibilidad de materia orgánica y radiaciones de rayos ultravioleta(24).

El rol de vectores, tales como los insectos, también debe ser considerado en la evaluación de la supervivencia y expansión de los microorganismos patogénicos en el medioambiente. Esto resulta de interés en el manejo de residuos internos y externos de los establecimientos de salud.

No se ha encontrado evidencia epidemiológica de que la disposición de residuos sólidos hospitalarios sea causa de enfermedad en la comunidad. Tampoco de que la exposición ocupacional de los trabajadores que manipulan residuos hospitalarios y municipales conduzca a un incremento del riesgo de adquirir infección por patógenos sanguíneos(23). En el afán de regular la disposición de los residuos peligrosos, diferentes entidades y países han generado normas específicas: el Banco Mundial(25), OMS(26) Colombia(27-30), Perú(31), México(32), Chile(33), Bolivia(34), Argentina(35), Belize(36), Brasil(37), Costa Rica(38), Guyana(39), Uruguay(40) y Venezuela(41).

Asimismo, la EPA (*Environmental Protection Agency*), a través de su página Web en castellano, entrega diversa información sobre las pautas para disponer de los residuos industriales y hospitalarios de un modo eficaz y seguro(42).

Sin embargo, no todos los países tienen una normativa específica. Asimismo, el cumplimiento de las diferentes leyes, decretos supremos y demás normativas en cada país depende del grado de difusión y de la

exigencia real de acatamiento. Algunas acciones deben ser realizadas de modo coordinado, con el fin de que la aplicación sea continua y no sólo de modo fraccionado.

Si los centros de salud o las empresas encargadas de esas labores no cumplen con las normativas de residuos, se debe establecer que, luego de que exista un plazo de adaptación a la normativa, se sancione económicamente a las instituciones que no cumplan y a las autoridades responsables.

Asimismo, las auditorías en este campo deben ser públicas con el fin de evidenciar la real responsabilidad social de las empresas^(43,44), expresada en el cumplimiento de las normas y con un nivel de exigencia determinado, pues no se trata solamente de difundir en los medios que ahora “se trabaja con una responsabilidad social”, sino de demostrarlo y por niveles, es decir, cumplir el objetivo de cuidado hacia el medio ambiente y a las personas que forman parte del proceso de disposición de los residuos.

Referencias

1. Roche. Sitio en Internet. Disponible en http://www.roche.com/corporate_responsibility/environment/policy_guidelines_and_audits.htm
2. GlaxoSmithKline. Sitio en Internet. Disponible en http://www.gsk.com/responsibility/cr_issues/environment_health_safety.htm
3. Pfizer. Sitio en Internet. Disponible en http://www.pfizer.com/responsibility/ehs/environment_health_and_safety.jsp
4. Novartis. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.novartis.com/about-novartis/corporate-citizenship/environmental-care/health-safety-environment.shtml>
5. Schering Plough España. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.schering-plough.es/Contenido.aspx?seccion=4>
6. Laboratorios Bagó. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.bago.com/Publico/Orgbago/nuevaver/mediambi.htm>
7. Greenpeace. *Contaminación en España*. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.greenpeace.org/raw/content/espana/reports/contaminacion-en-espana-a.pdf>

8. OMS. *Medio ambiente: dónde están los riesgos, dónde se encuentran seguros los niños*. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr43/es/index.html>
9. United Nations Global Compact Conference. Sitio en Internet. Disponible en <http://opim.wharton.upenn.edu/gc/>
10. International Organization for Standardization. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.iso.org>
11. EU Eco-Management and Audit Scheme. Sitio en Internet. Disponible en http://ec.europa.eu/environment/emas/index_en.htm
12. Pope CA. 3rd, Ezzati M, Dockery DW. Fine-Particulate Air Pollution and Life Expectancy in the United States. *N Engl J Med*. 2009; 360(4): 376-386.
13. Enstrom JE. Fine particulate air pollution and total mortality among elderly Californians, 1973-2002. *Inhal Toxicol* 2005; 17(14): 803-816.
14. Abrahamowicz M, Schopflocher T, Leffondré K, Du Berger R, Krewski D. Flexible modeling of exposure-response relationship between long-term average levels of particulate air pollution and mortality in the American Cancer Society study. *J Toxicol Environ Health A*. 2003; 66(16-19): 1625-1654.
15. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan JH, Anderson GL, Kaufman JD. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 2007; 356(5): 447-458.
16. McCarthy JF, Shugart LR. (eds.) *Biomarkers of environmental contamination*. Boca Raton; Lewis Publ: 1990.
17. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, España. *Los fármacos en la industria farmacéutica (I): exposición y riesgos para la salud*. Sitio en Internet. Disponible en http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTécnicas/NTP/Ficheros/701a750/ntp_721.pdf
18. ACNUR, CIRC, ECHO Health, FIF, FISCR, FSF, ISWA, MSF, ONUDI, Oxfam, UNICEF, WCC, WHO MD. *Directrices de seguridad para la eliminación de productos farmacéuticos no deseados durante y después de una emergencia*. 1999. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.who.int/medicinedocs/collect/medicinedocs/pdf/whozip55s/whozip55s.pdf>
19. DrugDonations. Sitio en Internet. Disponible en http://www.drugdonations.org/es/richtlijnen/ejemplos_de_donaciones_de_medi.html

20. Snell B. Inappropriate drug donations: the need for reforms. *Lancet* 2001; 358(9281): 578-580.
21. OMS. *Directrices para Donativos de Medicamentos*. Revisadas en 1999. WHO/EDM/PAR/99.4. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.who.int/medicinedocs/collect/medicinedocs/pdf/whozip54s/whozip54s.pdf>
22. Markowitz JS, Gutterman EM, Schwartz S, Link B, Gorman SM. Acute health effects among firefighters exposed to a polyvinyl chloride (PVC) fire. *Am J Epidemiol*. 1989; 129(5): 1023-1031.
23. Rutala WA, Mayhall CG. Medical waste. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992; 13(1): 38-48.
24. Cointreau-Levine S. *Occupational and Environmental Health Issues of Solid Waste Management*. Estados Unidos de América. 1998. Sitio en Internet. Disponible en <http://siteresources.worldbank.org/INTUSWM/Resources/up-2.pdf>
25. *Strategic Planning Guide for Municipal Solid Waste Management*. Sitio en Internet. Disponible en http://www.worldbank.org/urban/solid_wm/erm/start_up.pdf
26. OMS. *Healthcare waste and its safe management*. Sitio en Internet. Disponible en http://www.healthcarewaste.org/en/115_overview.html
27. Decreto 2676 de 2000, “Por el cual se reglamenta la gestión integral de los residuos hospitalarios y similares”. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.minproteccionsocial.gov.co/vbeContent/library/documents/DocNewsNo17371DocumentNo6817.pdf>
28. Decreto 1669 de 2002, “Por el cual se modifica parcialmente el Decreto 2676 de 2000” (Colombia). Sitio en Internet. Disponible en http://www.uesp.gov.co/documentos/7_16_2007_5_34_29_PM_Decreto_1669_2002.pdf
29. Decreto 4126 de 2005, “Por el cual se modifica parcialmente el Decreto 2676 de 2000, modificado por el Decreto 2763 de 2001 y el Decreto 1669 de 2002, sobre la gestión integral de los residuos hospitalarios y similares. (Colombia) Sitio en Internet. Disponible en http://www.uesp.gov.co/documentos/7_16_2007_5_36_26_PM_Decreto_4126_2005.pdf
30. *Manual de procedimientos para la gestión integral de residuos hospitalarios y similares en Colombia* MPGIRH. 2002. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.secretariadeambiente.gov.co/sda/libreria/pdf/residuos/Manual%20Residuos%20Hospitalarios.pdf>

31. *Norma Técnica de manejo de residuos sólidos hospitalarios* (Perú) 2004. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.ingenieroambiental.com/4014/residuossolidos-peru.pdf>
32. Secretaría de Salud de México. *Guía para el manejo de los residuos peligrosos biológicos infecciosos en unidades de salud*. 2003. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.ingenieroambiental.com/4012/Guia%20manejo%20de%20residuos.pdf>
33. Ministerio de Salud. (Chile). *Reglamento Sanitario sobre Manejo de Residuos Peligrosos*. D.S. N°148 de 2003 Sitio en Internet. Disponible en <http://www.sinia.cl/1292/article-38293.html>
34. Norma Boliviana. *Residuos sólidos generados en los establecimientos de salud*. 2001. Sitio en Internet. Disponible en http://www.sns.gov.bo/legislacion/normas_manejo_residuos/NB69006.pdf
35. *Régimen de Desechos Peligrosos Ley 24.051 del Poder Ejecutivo Nacional* (Argentina). 1991. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.mincyt.gov.ar/24051.htm>
36. *Solid waster Management Authority Act*. (Belize) 2000. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.belizelaw.org/lawadmin/PDF%20files/cap224.pdf>
37. *Política Nacional do Meio Ambiente*. (Brasil) 1981. Sitio en Internet. Disponible en http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L6938.htm
38. *Ley orgánica del medio ambiente*. (Costa Rica). 1995. Sitio en Internet. Disponible en http://www.turismo-sostenible.co.cr/ES/participar/hoteles/ley_del_ambiente.shtml
39. *Custom Act*. (Guyana) 1998. Sitio en Internet. Disponible en http://www.gina.gov.gy/gina_pub/laws/Laws/cap8201.pdf
40. Ley 16466 de Medio Ambiente. (Uruguay). 1994. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.todoelderecho.com/Premium/uruguay/legislacion/leyes/ley16466.htm>
41. Ley de Residuos y Desechos Sólidos. (Venezuela). 2004. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.adan.org.ve/documentacion/download/doc2.pdf>
42. Environmental Protection Agency (EPA). Sitio en Internet. Disponible en <http://www.epa.gov/espanol/>

43. Contraloría General de la República (Colombia). *Auditoría especial al manejo de residuos*. Febrero 2005. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.contraloriagen.gov.co:8081/internet/cartelera/Archivos/1694/resumenjecutivoauditor%C3%ADaresiduos.pdf>
44. Sindicatura Nacional de la Nación (Argentina). *Informe de Auditoria Horizontal. Control del tratamiento de Residuos Patogénicos*. 2007. Sitio en Internet. Disponible en http://www.sigen.gov.ar/documentacion/informes_sigen/ia_ms070301.pdf

Ética en innovación tecnológica y farmacogenómica

Eduardo Rodríguez Yunta

1. Introducción

La farmacogenómica hace referencia al estudio sistemático de todo el genoma (ADN) y sus productos (ARN, proteínas), en relación con los procesos de diseño, descubrimiento y desarrollo de medicamentos(1). Se centra en el estudio de las bases genéticas de la diversidad interpersonal en la respuesta terapéutica y la tolerancia a los medicamentos. En esta línea existen dos ciencias afines: mientras que la farmacogenética se refiere a la detección de modificaciones de genes de un individuo en la respuesta a fármacos(2), la farmacogenómica incluye también interacciones entre genes y la determinación de cómo los genes afectan a los sitios receptores de los fármacos.

Aunque la respuesta de una persona a un fármaco depende también de factores ambientales, la dieta, el estilo de vida y el estado de salud, se cree que el descubrimiento de las variantes genéticas que influyen en el efecto de los fármacos permitirá el desarrollo de nuevos procedimientos diagnósticos y productos terapéuticos que se prescribirán selectivamente a los pacientes de forma individual, con garantías de seguridad y efectividad. Ello porque se ha encontrado que la variabilidad en los polimorfismos genéticos de individuos y poblaciones se traduce en diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas.

La farmacogenómica tiene como objetivos:

- Aplicar la información sobre el genoma humano, la secuencia genética y la biología molecular al diseño de medicamentos, con el fin de

seleccionar el tratamiento óptimo para un determinado paciente, de acuerdo con sus características genéticas.

- Sustituir el actual sistema de “ensayo y error” en la selección y dosificación de medicamentos por otro basado en el genotipo del paciente.
- Encontrar un mejor balance entre la eficacia del medicamento y el riesgo de reacciones adversas.
- Mejorar la calidad de las vacunas, haciendo posible que las que contienen ADN o ARN sean capaces de activar el sistema inmune sin causar reacciones.
- Predecir la respuesta a un medicamento, prescribir el fármaco más apropiado, preciso y eficaz, que genere la menor cantidad de efectos secundarios, que favorezca la adherencia de la persona y que permita acortar el período de tratamiento.
- Efectuar mejores diagnósticos.
- Desarrollar medicamentos de forma más rápida y con mejor coeficiente costo-efectividad.

Según un informe, en el Reino Unido una de cada quince admisiones hospitalarias se debe a efectos adversos de algunos medicamentos y en Estados Unidos cada año mueren unos 100.000 pacientes hospitalizados y 2,2 millones resultan dañados a causa de estos efectos(3). Se cree que muchas de estas muertes podrían evitarse haciendo pruebas genéticas. Sin embargo, los factores genéticos no son los únicos que intervienen en la toxicidad; también puede deberse a una incorrecta prescripción, a una mala adherencia o a la interacción con otras sustancias u otros medicamentos.

El desarrollo de la farmacogenómica promete ser de gran utilidad en los próximos años para la industria farmacéutica, ya que hace posible un nuevo enfoque de la atención en salud, caracterizado por la posibilidad de combinar los diagnósticos moleculares y perfiles genéticos con datos clínicos y así mejorar la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos. De este modo, se pueden realizar prescripciones y seguimientos individualizados en función del genotipo, reduciendo los riesgos de toxicidad y reacciones adversas severas asociados al uso de dosis estándar

convencionales. La farmacogenómica puede suponer un cambio importante para la prescripción y dispensación de medicamentos, ya que las pruebas de polimorfismos genéticos pueden convertirse en un paso necesario antes de indicarlos a un paciente. Sin embargo, la aplicación de la farmacogenómica a la investigación clínica presenta nuevas interrogantes metodológicas, éticas, legales y sociales que merecen considerarse a la hora de aceptar su uso.

2. Avances e iniciativas en investigación farmacogenómica

A pesar de que el desarrollo del campo de la farmacogenómica es reciente, hace ya más de 50 años los científicos identificaron por primera vez deficiencias en las enzimas que explicaban reacciones adversas a los fármacos y que podían ser heredadas. Estas reacciones dependen, en gran medida, de si las células a las que se destina el fármaco tienen los receptores adecuados para la composición química y, también, del metabolismo del fármaco. Un metabolismo excesivamente rápido convierte al medicamento en inefectivo y uno excesivamente lento puede provocar la acumulación de cantidades tóxicas de éste en el cuerpo humano. Los genes controlan ambos factores: los receptores y las enzimas implicadas en el metabolismo.

Recientemente se ha incorporado el estudio de la variabilidad genética o polimorfismos de los pacientes en el diseño de los ensayos clínicos para el desarrollo de nuevos medicamentos en relación con la vía metabólica del fármaco y la posibilidad de eventos adversos serios. El estudio de los genes asociados a las enzimas que participan en la vía metabólica permite identificar a los sujetos en riesgo de eventos adversos desde el inicio del ensayo clínico, contribuyendo a que no disminuya el tamaño de muestra final del estudio, a reducir costos y a evaluar la eficacia ideal de los tratamientos(3). Se puede disminuir la duración del estudio al reducirse el número de pacientes necesarios para probar la eficacia(4).

Los estudios de farmacogenómica permiten determinar la población de pacientes que se beneficia con ciertos fármacos. Se considera que la varia-

bilidad genética (presencia de polimorfismos como SNPs, RFLPs, VN-TRs, deleciones, inserciones, duplicaciones, etc., entre los individuos) ocasiona variaciones que van de 20 a 95% en la disposición del fármaco y en sus efectos de acuerdo con las diferentes circunstancias y poblaciones estudiadas(5,6). La mayoría de las variaciones genéticas o polimorfismos entre individuos se deben a diferencias en una sola base en la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN). Estas variaciones son los llamados polimorfismos de un solo nucleótido –o SNPs por su sigla en inglés (*single nucleotide polymorphisms*). El genoma humano contiene tres mil millones de nucleótidos y los SNPs ocurren con una frecuencia promedio de uno por cada 300 a 1.000 nucleótidos aproximadamente. Aun cuando se sabe que la mayoría de los SNPs no son clínicamente relevantes, existe una creciente lista de polimorfismos en genes que actúan como modificadores de efectos farmacológicos(7).

Los estudios de farmacogenómica han hallado algunas alteraciones genéticas relevantes para la efectividad de algunos fármacos, como los polimorfismos del gen que codifica para el citocromo P450 (CYP2D6, CYP2C19 y CYP2C9), proteína responsable del metabolismo de numerosos fármacos (aproximadamente del 80% en uso). Estos polimorfismos señalan mutaciones que pueden alterar la capacidad metabólica de la proteína, con lo cual se altera la disponibilidad del fármaco en la sangre, lo que afecta el nivel de toxicidad y la eficacia(8).

Se están investigando polimorfismos que pudieran influir en el transporte de fármacos –como los polipéptidos, que transportan aniones orgánicos y que afectan los niveles de absorción, distribución y excreción del fármaco–, pero los datos actuales sobre su impacto clínico son limitados(9).

También se ha descubierto que muchos de los genes que codifican los receptores de fármacos poseen polimorfismos genéticos que alteran su recepción, lo que tiene un marcado efecto en su eficacia y toxicidad (por ejemplo, beta (2)-adrenorreceptor, codificado por el gen ADRB2)(8).

De estudios farmacogenómicos se espera beneficio respecto de fármacos con una dosis de eficacia terapéutica estrecha, de forma que pueda maximizarse la eficacia y disminuir la toxicidad. Un polimorfismo de importancia es el relativo a la metilación de fármacos relacionados con *thiopurina*, ampliamente usados en varias condiciones (tumores, enfermedades reumáticas, problemas dermatológicos, inflamación de vejiga y rechazo de trasplante de órganos), ya que poseen una dosis terapéutica muy estrecha y pueden causar toxicidad con peligro de muerte. Una enzima que cataliza la metilación de estos fármacos exhibe un polimorfismo genético en 10% de la raza caucásica, en que uno de cada 300 individuos posee completa deficiencia. Los pacientes que tienen actividad deficiente o intermedia de metilación están en riesgo de excesiva toxicidad al recibir dosis estándar de *thiopurina*(10).

Se han encontrado variaciones génicas propias de etnias que provocan reacciones adversas a fármacos, por ejemplo el genotipo HLA-B*1502 en una etnia de China para el fármaco carbamazepine(11).

La comercialización ha comenzado y ya existen en el mercado “kits” de análisis, utilizando la tecnología de *biochip*, que permiten saber, de forma detallada y precisa, cómo un individuo metaboliza un medicamento en algunos tipos de enfermedades, lo que ayuda a graduar su medicación(12).

3. Principios y reglas éticas aplicables a la investigación farmacológica y genética

Principio de respeto a la autonomía

El principio de autonomía se fundamenta en la capacidad del sujeto de darse a sí mismo su actuar como persona (determinar su propia norma), por lo que hay que respetar su voluntad.

A) Regla del consentimiento informado

El consentimiento informado es pieza clave para garantizar el respeto a la dignidad de los sujetos que participan en una investigación. Cuando se

realiza una genotipificación prospectiva, en la cual la decisión de incluir a un paciente en un ensayo clínico depende de su genotipo, se debe obtener su consentimiento para la realización de la prueba genética y para su posterior exclusión o inclusión en el estudio (sobre la base de los resultados de la prueba); posteriormente, se debe obtener el consentimiento para participar en el ensayo clínico.

El consentimiento informado debe reunir tres condiciones:

- Intencionalidad.
- Conocimiento o comprensión.
- Ausencia de control externo, que puede verse afectada por coerción, manipulación o incentivo indebido.

En primer lugar, los sujetos deben recibir información completa y comprensible, requisito que puede plantear especiales problemas en los estudios farmacogenómicos debido a su complejidad, alto contenido técnico y a la dificultad de explicar términos de eficacia de fármacos basados en genotipos. La variación en las respuestas a los fármacos no está limitada a los micropolimorfismos genéticos, sino que depende también de factores ambientales, tales como la exposición al sol, las interacciones de un fármaco con otros y entre fármacos y alimentos, además de una gran variedad de aspectos externos (consumo de alcohol, estilos de vida) e internos (edad, sexo, presencia de otras enfermedades). Esto no es entendido fácilmente por los pacientes o sujetos de investigación, por lo que se hace necesario un consejo genético de asesoría(13). Asimismo, se conoce poco respecto de las interacciones gen-gen y gen-ambiente y sus implicaciones en la respuesta al tratamiento.

El consentimiento informado incluye la obtención de muestras para el análisis de genotipo. A este respecto hay que recordar las recomendaciones de CIOMS 2002. En la obtención de consentimiento informado es importante considerar(14):

- Los propósitos de la investigación que se lleva a cabo.

- La descripción de posibles riesgos o molestias derivados del procedimiento de obtención de muestras biológicas.
- La voluntariedad de la participación en el estudio.
- Procedimientos para proteger la confidencialidad y privacidad de los identificadores personales que serán vinculados con el origen del material biológico o registro.
- Los límites del investigador en cuanto a garantizar confidencialidad y las consecuencias sociales adversas previstas por el quebrantamiento de la confidencialidad.
- Información acerca de la seguridad y derechos de propiedad de los materiales biológicos almacenados.
- Derecho del sujeto a pedir en cualquier momento que el material biológico o registros o partes de registros que puedan considerarse delicados sean destruidos o que se elimine el identificador usado.
- Los planes del investigador, si es que existen, de destruir o quitar los identificadores personales a los registros o muestras.
- Información acerca de cuánto tiempo estará almacenada la muestra biológica.
- Si el sujeto podrá tener acceso futuro a información que pueda tener relevancia clínica para él. Esto se hará si la información obtenida es válida y confirmada científicamente.
- Si la información obtenida podría conducir a estigmatización, discriminación o problemas psicosociales.
- Las condiciones bajo las que los investigadores tendrán que contactar a los sujetos de investigación para autorización adicional para un uso secundario.
- Información acerca del posible uso secundario del material almacenado, si podría haber usos no anticipados, la posible creación de una línea celular inmortalizada sobre la base del material o si se limitará al tipo de estudio que se pueda realizar.
- Si el investigador tiene la expectativa de que el material recolectado pueda ser comercializado o enviado a un patrocinador comercial y estipular si el sujeto podrá tener acceso a beneficios financieros.

En el caso de que no se pueda obtener consentimiento informado, porque la persona haya muerto o sea imposible localizarla, se debe:

- Obtener autorización por comités de evaluación ética y científica.
- Proteger los derechos e intereses de los pacientes y allegados.
- Mantener la privacidad y garantizar la confidencialidad.
- Garantizar que la información que se espera obtener tenga importancia científica.

El estudio sería impracticable si fuera impuesto el requisito del consentimiento informado(14, p.37). Lo que se busca es proteger los derechos e intereses de las personas de quienes procede el material biológico o registro médico y que puedan tener alguna forma de control sobre ese material, sobre todo si permanece identificable.

B) Reglas de protección de la intimidad y resguardo de la confidencialidad

Como la investigación farmacogenómica utiliza muestras humanas, el mayor riesgo es la posibilidad de un uso inadecuado de la información, que pueda generar estigmatización o discriminación (por ejemplo, en el ámbito laboral o en la obtención de seguro médico). Algunos consideran que el riesgo asociado es mínimo, ya que los resultados del estudio farmacogenómico sólo permiten conocer la conveniencia o no de dar un tratamiento(15). Sin embargo, toda información genética posee por su naturaleza cierto riesgo y para la farmacogenómica éste depende de las características del test farmacogenético, magnitud de la enfermedad, valor predictivo del test y características de la información secundaria obtenida, incluyendo predisposición a otras enfermedades(16). De acuerdo con la “Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos” de la UNESCO: “Los datos genéticos humanos son singulares por su condición de datos sensibles, pueden indicar predisposiciones genéticas de los individuos y esa capacidad predictiva puede ser mayor de lo que se supone en el momento de obtenerlos. Pueden tener efectos para la familia, comprendida la descendencia, y a veces para todo el grupo, con consecuencias importantes que persisten durante generaciones”.

Su carácter de datos sensibles hace que se les considere privados. Por tanto, los resultados de genotipificación están sujetos a las normas de confidencialidad, es decir, a las de tratamiento de información obtenida en una relación de confianza, con la expectativa de que no será divulgada sin permiso a otros.

La introducción de la medicina personalizada supone un análisis mucho más preciso de las posibilidades de desarrollar enfermedades, de forma que las aseguradoras podrían evaluar mucho mejor el riesgo para cada asegurado y establecer cuotas de acuerdo con ello. El problema se hallaría también en relación con la contratación de trabajo. Si la información genética revela la predisposición de un individuo a sufrir determinadas enfermedades, esto puede ser utilizado por el empleador para discriminar en la contratación.

Para mantener la confidencialidad se aconseja:

- Codificar el material sustituyendo códigos por los identificadores.
- Almacenar separadamente los datos personales.
- Acceso limitado a los datos identificadores.
- Medidas de seguridad informática para las bases de datos.
- Tener una actitud de confidencialidad en el lugar de trabajo.
- Almacenar los datos de la investigación en cabina cerrada con llave.
- Trabajar con datos anónimos, aunque en muchas investigaciones farmacogenómicas es de gran interés el conocer la identidad de los sujetos con el fin de asociar la información genética con los datos clínicos de los pacientes.

Se debe mencionar explícitamente qué parte de la información del paciente va a mantenerse confidencial. Si se asignan códigos, únicamente ciertos investigadores deberían tener acceso a los archivos que vinculen el nombre con el código de la muestra. Se debe cuidar que toda la información publicada sobre la base de los datos genotípicos se muestre de manera agregada, de forma que no sea posible la identificación de alguna persona en particular. Por otra parte, en el consentimiento se debe especificar que

el sujeto puede retirar su aprobación de participar en el estudio y además que sus muestras biológicas no serán empleadas para otros fines que los de la investigación clínica a la cual haya sido invitado a participar, aclarando también si las muestras serán incluidas en bancos de información genética para estudios poblacionales. Asimismo, los sujetos pueden elegir que su muestra sea conservada con fines de investigación futura o bien negarse libremente a que sea almacenada en un banco de muestras biológicas. También es necesario especificar si la información puede generar beneficios comerciales a alguna empresa.

Únicamente puede revelarse información sin el consentimiento del paciente, en la medida que sea necesario, por imperativo legal, para evitar daño grave a terceras personas o por razones de interés público. La confidencialidad se fundamenta en el respeto a la autonomía de la persona y en el cumplimiento del pacto implícito en la relación médica.

Principios de beneficencia y no maleficencia

En investigación, estos principios obligan a lograr los máximos beneficios y de reducir al mínimo el daño y la equivocación. La búsqueda del beneficio da origen a:

- que los riesgos sean razonables frente a los beneficios previstos;
- que el diseño de la investigación sea acertado, y
- que los investigadores sean competentes.

Para ser éticamente justificable, un ensayo clínico debe hacer una determinación de riesgo-beneficio para el paciente antes del inicio del estudio, lo que en farmacogenómica implica varios problemas éticos. Primero, en algunos casos no es posible establecer con claridad el beneficio que tiene para el sujeto hacerse una prueba genética. Es posible que, aun cuando se haga la genotipificación de manera prospectiva, no se observen eventos adversos o una menor eficacia del tratamiento, ya que factores genéticos como la penetrancia (grado de expresión de una mutación) no permiten en algunos casos establecer con claridad cuál es el beneficio.

En segundo lugar, la genotipificación podría tener falsos resultados positivos, con riesgos para el sujeto. Por ejemplo, si sobre la base de una prueba genética para eventos adversos el sujeto es incorrectamente clasificado como positivo, podría ser excluido de los posibles beneficios de un tratamiento o sufrir estigmatización o discriminación.

Principio de justicia

En investigación con sujetos humanos, de acuerdo con el principio de justicia distributiva, se busca una distribución equitativa de cargas y beneficios y la selección equitativa de sujetos. No debe dárseles los posibles beneficios a unos y los riesgos a otros. Se debe evitar usar como sujetos de experimentación a aquellos grupos que difícilmente serán beneficiarios de la aplicación de la investigación y las diferencias que puedan ocurrir en esa distribución se justifican moralmente sólo por vulnerabilidad. Por ejemplo, es preciso no investigar con poblaciones pobres que luego no se podrán beneficiar por no tener acceso a una tecnología cara que sólo se ofrece en el ámbito privado. Existe un problema de equidad, la disponibilidad de esta tecnología es costosa y sólo está disponible para aquellos con suficiente dinero para pagar los exámenes.

4. Implicaciones éticas, legales y sociales

Si se aceptase realizar ensayos clínicos disminuyendo la duración del estudio, mediante la reducción del número de pacientes necesarios para probar eficacia excluyendo aquellos que pudieran presentar eventos adversos, debería hacerse siempre la prueba fármacogenómica al prescribirse el fármaco en el futuro. De otro modo, los eventos adversos se detectarían después de que el fármaco se comercializase y los daños los recibiría la población socioeconómica vulnerable. Sería una injusticia que el ensayo clínico se efectuase en condiciones ideales respecto a toxicidad, con mínimo costo para la industria farmacéutica, y luego el fármaco estuviera disponible en todo el mundo, incluyendo países en los cuales el acceso a pruebas farmacogenómicas es muy restringido.

Por otra parte, es probable que en los ensayos clínicos participen sólo aquellos pacientes con un genotipo que haga económicamente viable la comercialización del medicamento. De ahí que estas investigaciones puedan dar lugar a la aparición de los denominados “genotipos huérfanos”, es decir, pacientes con polimorfismos poco frecuentes para los cuales no sea rentable el desarrollo de una prueba farmacogenómica o de un tratamiento(17).

La estratificación o clasificación de sujetos de investigación en función de su genotipo, incluyendo individuos de etnias determinadas, puede producir cuestionamientos éticos relacionados con estigmatización o discriminación, al crear una nueva percepción de clasificación o categorías de sujetos(18). Al recibir información de sus características genéticas, individuos aparentemente sanos y sin problemas de salud pueden ser clasificarlos como personas enfermas o simplemente como individuos que no cumplen los criterios de inclusión de algún estudio en particular.

Los problemas éticos relacionados con el uso de información genética en estudios clínicos están siendo estudiados y abordados por instituciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS)(19), los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América (NIH)(20) y la Comisión Europea(21), entre otras. Los lineamientos éticos propuestos por la OMS en el documento “Aspectos éticos en medicina genética” se refieren específicamente a que las pruebas genéticas deben ser voluntarias, anónimas, con consejería antes y después de la prueba, confidenciales, y si existe tratamiento o prevención para una condición genética deben brindarse sin retraso.

En el plano internacional, existe un problema de equidad. Resulta muy difícil que los servicios públicos en países en desarrollo puedan cubrir con tratamientos personalizados todo el costo que significa realizar las pruebas de genotipo. Otro obstáculo para la implementación de esta metodología es que en muchos casos no se pueden ofrecer soluciones a corto plazo para resolver los problemas de salud(22). Existe riesgo de que la investigación

en genómica pueda aumentar todavía más la brecha entre países ricos y pobres.

Otro problema ético reside en la posibilidad de conflictos de interés entre la investigación y la industria. Los investigadores pueden tener un conflicto de interés si llevan a cabo investigaciones para compañías en las que han invertido(23). No contar con un sistema de resolución de conflictos de interés puede amenazar la credibilidad del equipo de investigación o de la organización, la del campo de investigación y elevar sospechas sobre todo tipo de estudio y sobre los investigadores en general. Un estudio reciente encontró que las políticas que gobiernan los conflictos de interés en las instituciones médicas más importantes de Estados Unidos varían considerablemente en cuanto a los requisitos para revelar información y a la naturaleza de las relaciones permitidas entre los académicos y la industria. Se teme que el interés en la ganancia económica pueda sobreponerse al de llevar a cabo una investigación válida o proteger el bienestar de los sujetos(24).

Por otra parte, el desarrollo de nuevos fármacos limitados a determinados genotipos puede encarecer el costo de los medicamentos, ya que se añade el del test farmacogenómico. Por este motivo, la implantación de la farmacogenómica en la práctica clínica requiere de una evaluación previa de costo-efectividad. Higashi y Veenstra(25) revelan algunos criterios:

- Que exista una fuerte asociación entre el o los polimorfismos y el resultado clínico relevante.
- Que la prevalencia de la variante genómica sea suficientemente elevada para justificar las pruebas.
- Que la genotipificación tenga un impacto relevante en la calidad de vida, mortalidad o disminución de costos del tratamiento.
- Que el uso de las pruebas genéticas (versus el manejo estándar) provea una significativa reducción en el riesgo atribuible.
- Que la sensibilidad, especificidad y costos asociados con el ensayo hayan sido previamente identificados para otros eventos.

Debido a que la farmacogenómica se basa en la capacidad de identificar tratamientos en términos individuales, la importancia del diagnóstico crece exponencialmente. Sin embargo, los diagnósticos y la industria farmacéutica han estado históricamente separados por diferentes culturas, modelos económicos y mecanismos regulatorios, por lo que sería necesario elaborar nuevos sistemas regulatorios para la aceptación de la farmacogenómica en el mercado.

5. Ética y patentes de genes

El otorgamiento de una patente se produce cuando se cumplen cuatro requisitos básicos: novedad en lo que se pretende patentar, su existencia no debe ser obvia, debe ser reproducible por otros y tener alguna utilidad para que sea susceptible de aplicación industrial. Una patente se define como una concesión por parte del Estado que otorga a su titular el derecho de impedir a otros, temporalmente, la fabricación, venta o utilización comercial del descubrimiento protegido(26). Sus derechos se encuentran estrictamente limitados al territorio del Estado que concede la patente.

Existen diversas teorías dirigidas a justificar el sistema de patentes con enfoques económicos, sociales y políticos, todos los cuales, a su vez, tienen un componente ético(27). Se ha sostenido que el inventor es dueño de su invento, sobre el que tiene un derecho de propiedad natural que debe serle reconocido por la sociedad. Al otorgar el derecho de exclusiva, el Estado ejerce un acto de justicia respecto de quien es propietario del invento por derecho natural.

Otro enfoque fundamenta el derecho del inventor a través de la justicia contractual: el inventor revela el contenido de su invención beneficiando a la sociedad con el aporte de un progreso técnico y ésta le otorga el derecho de explotarlo en exclusiva por un tiempo limitado.

Un tercero considera la fuente de estos derechos en el otorgamiento de un incentivo. La sociedad tiene interés en el desarrollo de las técnicas y para

estimularlo premia con un derecho de patente a quien lo logra. De esta forma la actividad científico-tecnológica es incentivada a través del contenido económico del derecho del inventor.

Esta última concepción es la que está prevaleciendo en la sociedad actual. Sin embargo, para ser inventor cada vez más se necesita un respaldo económico y acceso a tecnología de alto costo. Un problema ético inmediato que surge de esta forma de incentivar la investigación es que termina favoreciendo las diferencias sociales y la distancia entre pobres y ricos, dentro de cada país y entre países.

De acuerdo con la oficina de patentes de la Unión Europea: “Un elemento aislado del cuerpo humano u obtenido de otro modo mediante un procedimiento técnico, incluida la secuencia o secuencia parcial de un gen, puede considerarse como una invención patentable, aun en el caso de que la estructura de dicho elemento sea idéntica a la de un elemento natural”. Además: “...se considera que una invención es nueva cuando no está comprendida dentro del estado de la técnica. El estado de la técnica está constituido por todo lo que antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente se ha hecho accesible al público por una descripción escrita u oral, por una utilización o por cualquier otro medio(28). Sin embargo, detectar polimorfismos genéticos asociados con la toxicidad y eficacia de fármacos representa más un descubrimiento que una novedad, ya que el procedimiento de detección existe desde hace tiempo, por lo que se cuestiona la patentabilidad de estas secuencias polimórficas.

El sistema de patentes recompensa la innovación al garantizar por un período de tiempo el uso exclusivo de la misma. Pero existe una tensión entre la necesidad de acceso a medicina personalizada y el uso de avances científicos y el sistema de recompensa de patentes de uso exclusivo o el no uso por prospectivos innovadores. Esta tensión puede derivar en que aparezcan menos herramientas de diagnóstico y terapia por el uso de pruebas genéticas que tienen valor específico para un subgrupo de la población. El sistema jurídico norteamericano ha introducido excepciones éticas que superan el

derecho de exclusión del poseedor de la patente; éstas se relacionan con la provisión de ciertos tipos de procedimientos médicos y de nuevos medicamentos, pero aparentemente no se refieren al uso de herramientas terapéuticas y de diagnóstico para el éxito de la medicina personalizada. Algunos autores cuestionan que patentar este tipo de secuencias que determinan polimorfismos puede ser contraproducente, incluso en países desarrollados. Se cuestiona si debería ejercerse una acción legislativa que favorezca el acceso a las pruebas genéticas y se prohíba su patentamiento(29).

Referencias

1. EMEA. *Position paper on terminology in pharmacogenetics*. Committee for Proprietary Medicinal Products. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 2001.
2. Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000; 405: 857-865.
3. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *Journal of American Medical Association* 2001; 286: 2270-2279.
4. Fijal BA, Hall JM, Witte JS. Clinical trials in the genomic era: effects of protective genotypes on sample size and duration of trial. *Control Clinical Trials* 2000; 21: 7-20.
5. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics, drug disposition, drug targets and side effects. *New England Journal of Medicine* 2003; 348: 538-549.
6. Kalow W, Tang BK, Endrenyi L. Hypothesis: comparisons of inter and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 283-289.
7. Evans WE, Relling MV. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature* 2004; 429: 464-468.
8. Zhou SF, Di YM, Chan E, Du YM, Chow VD, Xue CC, Lai X, Wang JC, Li CG, Tian M, Duan W. Clinical pharmacogenetics and potential application in personalized medicine. *Current Drug Metabolism* 2008 Oct; 9(8): 738-784.
9. Seithel A, Glaeser H, Fromm MF, König J. The functional consequences of genetic variations in transporter genes encoding human organic anion-

- transporting polypeptide family members. *Expert Opinion Drug Metabolism Toxicology* 2008 Jan; 4(1): 51-64.
10. Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2008 Aug; 64(8):753-767.
 11. Ferrell PB Jr, McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics* 2008 Oct; 9(10): 1543-1546.
 12. Hardiman G. Applications of microarrays and biochips in pharmacogenomics. *Methods in Molecular Biology* 2008; 448: 21-30.
 13. Nebert DW, Jorge-Nebert L, Vesell ES. Pharmacogenomics and 'individualized drug therapy': high expectations and disappointing achievements. *American Journal of Pharmacogenomics* 2003; 3: 361-370.
 14. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). *Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos*. Santiago de Chile: Programa Regional de Bioética OPS/OMS; 2003: 37 y 80.
 15. Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000; 405: 857-865.
 16. Freund CL, Wilfond BS. Emerging ethical issues in pharmacogenomics: from research to clinical practice. *American Journal of Pharmacogenomics* 2002; 2: 273-281.
 17. Rai AK. "Pharmacogenetic interventions, orphan drugs, and distributive justice: the role of cost-benefit analysis". *Social Philosophy and Policy* 2002;19:246-270.
 18. Moreno MM. *Revisión ética de protocolos de investigación en farmacogenómica*. Sitio en Internet. Disponible en <http://arbor.revistas.csic.es/index.php/arbor/article/view/178>
 19. World Health Organization. *Review of Ethical Issues in Medical Genetics 2003*. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.who.int/genomics/publications/en/index.html>
 20. National Human Genome Research Institute. *Ethical, Legal and Social Implications (ELSI) Program Publications and Products*. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.nhgri.nih.gov/PolicyEthics>

21. *Expert Group and public citizens and stakeholder conference on ethical, legal and social aspects of genetic testing*. Sitio en Internet. Disponible en http://www.eu.int/comm/research/conferences/2004/genetic/pdf/recommendations_en.pdf
22. Pal SK, Mittal B. Fight against cancer in countries with limited resources: the post-genomic era scenario. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2004; 5: 328-333.
23. Agnew B. Studies trace patchwork of conflict policies. *Science* 2000; 290: 1873.
24. Lo B, Wolf LE, Berkeley A. Conflict-of-interest policies for investigators in clinical trials. *The New England Journal of Medicine* 2000; 343.
25. Higashi MK, Veenstra DL. Managed care in the genomic era: assessing the cost effectiveness of genetic test. *American Journal of Manage Care* 2003; 9: 493-500.
26. Jiménez-Sánchez G. y Lara Álvarez C. Retos bioéticos de la medicina genómica. En: Brena-Sesma I, (coord.) *Panorama Internacional en Salud y Derecho. Culturas y Sistemas Jurídicos Comparados*. México: UNAM, 2007: 391-410.
27. Bergel S. Patentamiento de Material Genético Humano. Implicancias Éticas y Jurídicas. *El Derecho* 2002;195: 1049-1067.
28. *Directiva Europea 98/44/CE* del 6 de junio de 1998.
29. Solomon LM, Sieczkiewicz GJ. Impact of the US Patent System on the promise of personalized medicine. *Gender Medicine* 2007; 4(3): 187-192.

Ética y reposición hormonal: cuestiones para el debate

Margo Gomes de Oliveira Karnikowski, Soraya Fleischer

1. La “menopausia” como una construcción sociocultural

En el corazón de Guatemala, país centroamericano, hay decenas de sociedades indígenas de ascendencia Maya. Allí, según Eve Agee(1), la investigadora Yewoubdar Beyene(2) percibió que las mujeres mayas no asociaban cualquier malestar o síntoma desagradable cuando llegaban a la fase generalmente denominada como “menopausia”. La única alteración que les parecía significativa era la desaparición de la menstruación. Entre mujeres japonesas, según la extensa investigación realizada por la antropóloga estadounidense Margareth Lock(3), se reconoce un cambio de fase en la vida femenina al llegar a la “menopausia”, pero no son percibidos los aspectos tan frecuentemente discutidos en Occidente, como bochornos repentinos, sudor excesivo, resecaimiento de la piel y de la mucosa vaginal, reducción y debilitación del cabello, disminución de la libido, alteraciones de humor, entre otros. Según Lock, las alteraciones se producen mucho más en virtud de haber llegado a una nueva etapa etaria y, de esa forma, alcanza a mujeres y hombres indistintamente. Entre comadronas riberas, en el interior del estado de Pará, en Brasil, era común oír que, en cuanto desaparecían las “visitas mensuales”, una mujer había “virado hombre”(4-6). Esta nueva fase, poco reportada como un grupo sintomatológico negativo, era bastante celebrada, porque las mujeres, en especial las comadronas que tanto necesitan moverse por muchos y difíciles caminos, ganaban enorme libertad de circulación y acceso por las florestas, ríos y madrugadas, muchas veces comprendidos como espacios exclusivamente masculinos.

La menopausia, como interrupción de la rutina menstrual, es vivida con mucha satisfacción por varios grupos humanos. En culturas donde hay fuertes tabúes y prescripciones asociadas al período menstrual, como en comunidades rurales en la región Norte, estudiadas por Motta-Maués(6), o en la región Nordeste, estudiadas por Costa e Gualda(7), por ejemplo, la menopausia es considerada como un “alivio” y una “libertad”. En este último estudio –que deja en evidencia que la menstruación sirve como “filtrador”, ya que después de circular por todo el cuerpo la sangre expelida lleva la “basura” del cuerpo– la menopausia equivale al momento de percibir el cuerpo permanentemente “aseado”. Este nuevo período libera a las mujeres de la tarea de lavar sus “paños”, así como de la “vergüenza” provocada por la exposición de los mismos en los colgadores de las casas. O bien, allí donde se usan toallas absorbentes, la llegada de la menopausia produce alguna economía en el presupuesto doméstico.

Costa y Gualda encontraron también en estas comunidades, en las cuales la maternidad es una de las principales atribuciones de las mujeres, que éstas se “consideraron generalmente felices porque sus cuerpos han cumplido el destino esperado”. Para muchas mujeres la menopausia suspende la constante preocupación de la posibilidad de un embarazo no deseado, sea en el matrimonio o en el adulterio o el estupro. En lugares donde la anticoncepción no es una realidad accesible o recomendable, o donde la violencia expone sobre todo a la población femenina, la menopausia puede ser un momento muy bienvenido.

Por otro lado, donde la concepción de menopausia existe también puede recibir metáforas e imágenes muy negativas. Para comenzar, entre mujeres de un barrio periférico de São Paulo, Trench y Rosa encontraron que, al decir de varias de ellas, la menopausia les “atacó”. “Se tiene la convicción de que la menopausia es un acontecimiento inesperado y que, tal como un enemigo o bandido, ataca las mujeres, cogiéndolas desprevenidas”(8). Este cambio en la vida de ellas llega insospechadamente, como una enfermedad cualquiera, sorprendiéndolas y exigiendo toda suerte de redefinición

de autoimagen y de relación con las otras mujeres, parientes y también compañeros de trabajo.

Además de la adaptación, muchas veces es necesario buscar una “solución” para los nuevos desafíos. Calores, insomnio, desinterés sexual son síntomas asociados a la menopausia, sobre todo en estas poblaciones urbanas. Algunas mujeres también informaron la vergüenza de vivir un intenso sudor durante viajes en transporte colectivo, ascensores, espacios públicos. Una de las entrevistadas por Costa y Gualda en el Nordeste rural relató: “Aún no tuve el coraje de decirle a mi esposo que no soy más mujer”(7). La disminución de la fertilidad comprometería la función de estas entrevistadas en cuanto “mujeres”, ya que en estos contextos culturales la reproducción es mayoritariamente sobrevalorada. La menopausia, por tanto, provocaría un cambio en varias otras esferas, más allá de los límites corporales e individuales de una mujer. Relación conyugal, filiación, vecindad, familia y parentesco, por ejemplo, serían esferas que recibirían impactos por el hecho de que una mujer ya no pueda procrear o interesarse por la vida sexual. El efecto negativo de la menopausia sobre el desempeño femenino en la sexualidad y en la seducción también fueron consecuencias negativas prioritariamente informadas por entrevistadas del área metropolitana de Belo Horizonte(9).

Esta introducción tiene por objetivo reforzar la idea de que la “menopausia” no es necesariamente una experiencia biológica y/o social vivida por todas las cerca de tres mil millones de mujeres en este planeta. Primero, hay culturas y sociedades en las que no existe la concepción de “menopausia” en la vida de una mujer. Hay otros lugares en los que, si existe esta realidad, incluso con nombre, síntomas y prescripciones para resolverlos, la menopausia no es necesariamente una experiencia negativa, patológica y desprestigiada. Si éstos y tantos otros estudios demuestran que la menopausia no es la única forma de clasificar esta fase de vida de una mujer, es necesario abandonar por tanto una visión universalista y biocéntrica sobre las mujeres(10). Esta visión, que supone que los fenómenos existen

y son vividos de forma homogénea por todas las personas, no se sostiene y, lo más importante, no es útil para la formulación de políticas públicas y sociales que ambicionen alcanzar a toda la población. La tendencia es que las políticas resulten como medidas poco inclusivas y, peor, ineficientes. Antes que todo, sin embargo, es preciso averiguar si en un grupo humano específico existe el significado de “menopausia” y, en caso de existir, conocer de cerca cómo se vive esa experiencia. Esto demuestra que la propia idea de “menopausia” es fruto eminentemente de la construcción social y colectiva de una cultura específica, circunscrita a sus propias concepciones y representaciones de género, familia, parentesco, reproducción, cuerpo, salud, envejecimiento, entre otras.

2. La menopausia y su asociación con el envejecimiento y la medicalización

Junto con “desnaturalizar” la tradicional asociación entre mujeres y menopausia, menopausia y cambio y menopausia y sufrimiento, también es preciso examinar de nuevo otras asociaciones como por ejemplo menopausia y vejez, y vejez y declinación. Echemos mano nuevamente a la comparación para desmenuzar este punto. Entre los Cuiva, sociedad indígena residente en Colombia, no hay la idea de “vejez”. Nadie es considerado “viejo” porque sólo hay dos categorías acotadas por el tiempo: “adulto” y “niño”(11). Las variadas y recientes investigaciones realizadas sobre y con adultos mayores “evidencian la heterogeneidad de experiencias de envejecimiento, indicando la coexistencia de diferentes calidades de periodización de las fases de la vida”(12). No sólo varía la forma como la maduración es percibida y vivida, sino también la manera como se divide y valora cada etapa de la biografía. Uchoa mostró que en “estudios realizados en sociedades no occidentales aparecieron imágenes más bien positivas de la vejez y del envejecimiento, cuestionando la universalidad de la visión occidental y enseñando que una representación de vejez enraizada en las ideas de deterioro y pérdida no es universal”(11, p.850).

Sin embargo, en Brasil y en varios otros países de América Latina tiene vigencia, sobre todo en sus estratos medianos y altos y en los consultorios médicos y gerontológicos, una visión bastante negativa del envejecimiento y, como una de sus consecuencias, de la menopausia. Barros, que viene estudiando la vejez hace algunas décadas, detalla los valores que sostienen la idea de “depreciación” relacionada a esa fase de vida: “Las transformaciones del cuerpo a lo largo de la vida cobran distintos significados en diferentes contextos sociales. En nuestra sociedad, la imagen negativa de la vejez está asociada a una declinación de vitalidad, no sólo porque ya se sobrepasó el punto máximo de la capacidad productiva como trabajador, sino porque esta misma incapacidad se asocia a la pérdida gradual de la condición de control del cuerpo y de la mente (Featherstone, 1994). Las señales negativas de la vejez se manifiestan por la pérdida paulatina o abrupta de estas formas de control de sí, exigiendo el dominio del cuerpo y la vigilancia constante de la mente(12, p.121)”.

Cuerpo, mente, trabajo, control y vigilancia son palabras centrales en su explicación. Cuerpo y mente aparecen como divisiones cartesianamente separadas; el cuerpo trabajador es la principal representación del sujeto individual y productivo; la pérdida del control y de la vitalidad del cuerpo y, sobre todo, de la mente son indicios claramente interpretados como el ocaso de la trayectoria de alguien. “Se cristalizó, así, una visión orgánica del envejecimiento”(11, p.850). En el momento en el que reconocemos que estas ideas de “menopausia” y “envejecimiento” “...dejaron de ser encaradas sólo como hechos naturales, para ser encaradas como fenómenos hondamente influenciados por la cultura”(11, p.851), pasamos al desafío que significa entender cómo cada cultura fundamenta esas ideas con valores, aspiraciones, experiencias y sentimientos.

De este modo, sugerimos que tanto “menopausia” cuanto “envejecimiento” sean nociones trabajadas en la colectividad. Las investigaciones, políticas e informaciones se beneficiarán si se considera la coexistencia de diversas experiencias y definiciones de “menopausia” y “envejecimiento”(10).

Refutamos la interpretación genérica para ambos términos, generalmente consecuencia del designio universalista que la visión occidental intenta imponer sobre el resto del mundo.

Los estudios han mostrado que, en comparación con los hombres, las mujeres son blancos más recurrentes de inversión médica y estética. “El cuidado y la intervención en el cuerpo femenino se inician muy temprano en la trayectoria de vida de las mujeres y hoy alcanzan la vejez a través de control de las señales corporales del envejecimiento, con cirugías, reposiciones hormonales, medicinas, etc.”(12, p.122). En el fondo, esto descansa en un ideal que quiere ser sostenido constantemente: la eterna juventud. Más que un “momento de vida”, la juventud, como recordó Barros, se consolida “como una calidad de vida que debe extenderse a todas las franjas etarias”.

Varias investigaciones “documentan cómo, en el mundo occidental contemporáneo, la juventud se transformó en valor social, de manera de instalarse como calidad para todas las personas, independientemente de la edad. De ese modo, al tiempo que se niega la importancia de la edad como medida de tiempo para los que envejecen, se observa la adopción de la juventud como indicador de capacidades y de elegibilidades, transformada en prescripción moral o medida de valores morales deseables”(5, p.74).

Además, hace algunos años surgió la idea de que es preciso relubricar las vaginas, reequilibrar el humor y la temperatura, reponer las hormonas, teniendo como objetivo reabastecer al sujeto de atributos “perdidos” con el envejecimiento, hacer que el cuerpo permanezca funcionando como antes.

De esta manera, predomina la concepción de que la menopausia es el inicio de una “declinación” y de una “pérdida” que va a culminar en la vejez(13). Al ser asociada fuertemente con el envejecimiento, la menopausia es considerada como un momento “deficitario”(1,5,11,14,15). Claro que muchos de los tratamientos para “reabastecer” a la mujer con

menopausia ofrecen “calidad de vida” en la vejez, pero hay también otros que prometen permanecer “joven en la vejez” o tener una “vejez activa”. Es bueno recordar que, “en ese contexto, calidad de vida significa un estado de bienestar físico y emocional que garantice a las mujeres condiciones de mantenerse socialmente activas y, especialmente, sexualmente activas” (5, p.76). Y esta investigadora percibió, en los discursos de médicos y farmacéuticos durante el VII Congreso Internacional sobre Menopausia (Estocolmo, 1993) que el ideal de “calidad de vida” y “bienestar en la vejez” propuesto para las mujeres con menopausia equivaldría principalmente a tres áreas de interés: “masa ósea, riesgos cardiovasculares y sexualidad” (5, p.82).

La visión de la vejez como “deficitaria” –carente siempre en algún aspecto (falta de vitaminas, de amigabilidad, de trabajo y ocupación, de una relación amorosa, etc.)– facilita que sea patologizada, demandando de inmediato la necesidad de que intervengan los profesionales de salud. Se medica, entonces, tanto el envejecimiento como la menopausia (8, 10, 15). Mendonça percibe que “transformar los signos de la menopausia en síntomas convierte a las mujeres en más vulnerables a la medicalización y autoriza a pensar la menopausia como una enfermedad y no como un factor vital” (16). Esta idea que prevalece con mucha fuerza en nuestras sociedades occidentales, queda bien explicada por Trench y Rosa cuando aluden al tratamiento más recurrente para compensar el “déficit” provocado por esa fase de la vida femenina: “La menopausia (o el término de la vida reproductiva) es tratada en nuestra cultura como uno de los principales marcos del envejecimiento femenino, y es como tal que los discursos biomédicos se apropian de este acontecimiento (...) [De esa forma,] para que las hormonas sean consumidas por las mujeres en la menopausia, no sólo las asociaciones entre “hormonas y rejuvenecimiento” y “hormonas y prevención” deben estar en constante circulación en el imaginario, sino que también los médicos tienen que ser parte de esa cadena asociativa y constituirse como el más importante vector para su diseminación (8, p.208).

3. Síntomas y enfermedades en la menopausia

Desde el punto de vista fisiológico, la menopausia se define como la cesación permanente de la menstruación, a consecuencia de la pérdida de la función folicular ovariana o a la retirada quirúrgica de los ovarios(17).

Independiente de las diferentes percepciones culturales, la menopausia es acompañada por modificaciones hormonales, en especial la deficiencia estrogénica. Esta deficiencia viene siendo asociada con una serie de alteraciones biológicas que involucran los síntomas vasomotores, atrofia urogenital, declinación cognoscitiva, así como un aumento en el riesgo de enfermedades crónico-degenerativas, tales como aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, osteoporosis y enfermedad de Alzheimer(18).

De un modo general, los síntomas vasomotores incluyen los calores, la piel seca, la sequedad vaginal, sumados a la alteración de libido e insomnio. Todos ellos poseen una intensidad muy variada, yendo de leve hasta intensa. Son narrados en términos mundiales por 72 millones de mujeres (USA); sin embargo, con distribución desigual considerando los diversos países. Para ejemplificar, la incidencia de los bochornos, la señal más marcante de la perimenopausia, alcanza al 10% de las mujeres en Hong Kong, 62% en Australia, 68% en Canadá, 75% de las mujeres norteamericanas o europeas(19) y hasta 83% en Inglaterra(20).

Muchas mujeres informan síntomas urogenitales en esta etapa, tales como el resecaimiento vaginal, dispareunia, prurito bulbar, leucorrea, dificultades de evacuación vesical, urgencia y aumento de frecuencia miccional, nocturia, disuria e incontinencia urinaria(21). La fisiología de la continencia urinaria es influenciada por elementos estrógeno-dependientes, habiendo incluso receptores de estrógenos y de progesterona en el tracto urinario inferior y en la región pélvica de la mujer. Por tanto, las deficiencias estrogénicas pueden interferir en el funcionamiento urogenital.

Durante el desarrollo y en la edad adulta, el cerebro humano es blanco del estrógeno y de hormonas esteroideas. El estrógeno influye en la función

neural y en la enfermedad neurológica, directamente a través de los efectos sobre las neuronas y la glía, e indirectamente a través de los efectos sobre la vasculatura cerebral y el sistema inmunitario. En la menopausia, la cesación de la producción del estrógeno ovariano puede afectar, en el sistema nervioso central, los procesos relevantes de diversos trastornos neurológicos.

La osteoporosis se caracteriza por la disminución global de la masa ósea, con desorganización de la microarquitectura trabecular y el aumento de la susceptibilidad a fracturas. El estrógeno actúa en los osteoblastos, en los cuales han sido identificados sus receptores, modula la secreción endógena de calcitonina e incrementa el número de sus receptores óseos. De tal modo, la deficiencia estrogénica puede influir en la pérdida de masa ósea, fenómeno observado en las mujeres después de la menopausia.

En países desarrollados, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en mujeres en la posmenopausia. La disparidad en la incidencia de enfermedad cardiovascular entre mujeres en la pre y posmenopausia ha sido atribuida a acciones del estrógeno endógeno sobre el sistema cardiovascular y especialmente sobre la función del endotelio vascular. Éste posee un importante papel en la homeostasis cardiovascular, ya sea en el control del *tónus* y permeabilidad vascular o en la coagulación y respuesta inflamatoria. La disfunción endotelial está implicada en el origen de la aterosclerosis y de otras enfermedades crónicas, como diabetes *mellitus* e hipertensión arterial.

Asumiendo que existan asociaciones de deficiencia estrogénica en la menopausia con enfermedades crónicas no transmisibles y demás alteraciones, deben considerarse algunos aspectos. Inicialmente, no todas estas alteraciones necesitan terapia medicamentosa, ya que la respuesta individual parece ser bastante variable. En la hipótesis de usar la Terapia Hormonal de la Menopausia (THM), ésta debe constituir estrategia segura de intervención. Sin embargo, es necesario buscar –junto con la literatura científica– el respaldo necesario para la toma de decisión, involucrando a los diferentes sujetos implicados.

4. Terapia Hormonal de la Menopausia

A pesar de los avances de la ciencia, hasta hoy no se ha logrado develar completamente los determinantes de la variabilidad de los efectos hormonales en el organismo femenino. Es un hecho que las modificaciones en la producción hormonal ocurren en la menopausia, pero con manifestaciones diferenciadas (incluyendo o no el surgimiento de síntomas) y con diferentes repercusiones en la salud de la mujer. Sin embargo, millones de mujeres, próximas o en la menopausia, tienen todavía dudas respecto de la Terapia de Reposición Hormonal (TRH). El consenso en las culturas occidentales es que la gran mayoría de las mujeres se evidencia en la actualidad como blanco de muchos estudios y de revisión de las prácticas en salud.

Desde la aprobación de los productos estrogénicos para terapia de los síntomas relacionados con la menopausia por el *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. en 1942, estos medicamentos vienen siendo ampliamente utilizados. El estrógeno, aisladamente o combinado con progesterona, era prescrito como un antídoto para muchas de las enfermedades del envejecimiento y hasta como un fármaco para la prevención de esas enfermedades.

Estudios observacionales y de caso realizados en la época evidenciaban los resultados positivos de la terapia de reposición hormonal. Para el mercado farmacéutico la utilización de tales terapias representaba un negocio de mil millones de dólares.

Sin embargo, luego de la interrupción abrupta del estudio de la Iniciativa de la Salud de la Mujer (WHI) en 2002(22), el manejo de la menopausia enfrentó algunos problemas. Los investigadores del WHI concluyeron que la terapia hormonal (TH) no era cardioprotectora y su relación riesgo-beneficio no favorecía el uso de hormonas en la posmenopausia para la prevención de enfermedades crónicas. Consecuentemente, hubo cambios en los hábitos de prescripción, recomendando que la TH se reservara para

mujeres muy sintomáticas y se limitara su uso para necesidades de corta duración y para eficacia con menor dosis.

En este escenario, es importante aclarar los actuales acuerdos sobre beneficios y potenciales riesgos o ineficacias de la terapia de reposición hormonal. Los beneficios de la hormonoterapia, en especial la con estrógeno, incluyen el manejo de los síntomas vasomotores y la atrofia urogenital resultante de la deficiencia estrogénica(18). Adicionalmente, la utilización de THM es recomendada para la pérdida de masa ósea y colágeno; puede reducir el riesgo de cáncer del colon y, si se usa en la menopausia o por mujeres más jóvenes en la posmenopausia, del Mal de Alzheimer.

A pesar de la comprobación de estos beneficios, la necesidad de recurrir a tales terapias depende del balance entre indicación y contraindicación/precaución, mantención, dosis y tipo de THM, de un estudio individual detallado y de la reevaluación periódica de la paciente.

La literatura demuestra que los síntomas vasomotores pueden desaparecer sin tratamiento en uno o dos años, por eso se debe considerar la necesidad y el tiempo de uso de la THM para este propósito.

Se observa una relación dependiente entre eficacia en el combate a los bochornos y la TH sistémica, ya que las respuestas individuales varían ampliamente y hay mujeres que responden a dosis muy bajas, mientras otras necesitan dosis más altas.

Algunos estrógenos se han mostrado útiles en el control del resecaimiento de la mucosa vaginal y la dispareunia, asociados con la deficiencia hormonal en la menopausia.

Los estrógenos pueden mejorar la incontinencia urinaria, pero existen pocos estudios controlados al respecto, lo que dificulta la evaluación de cuál es la mejor vía de administración. La cirugía permanece como primera opción para las mujeres en la perimenopausia con incontinencia de esfuerzo pura, para quienes la TH puede hasta empeorar la situación.

La TH es eficaz en la prevención de la pérdida ósea asociada a la menopausia y en la reducción de la incidencia de las fracturas relacionadas con la osteoporosis, incluyendo la vertebral y la de la cadera, en pacientes de bajo riesgo. Sin embargo, se pueden adoptar otras medidas para evitar la asociación de deficiencia de esteroides sexuales al aumento de la reabsorción ósea y disminución de la masa delgada esquelética, con aumento de la adiposidad total y central, que acentúan no sólo el riesgo de osteoporosis, sino también de cáncer, osteoartritis, embolia pulmonar, litiasis biliar, hipertensión arterial, dislipidemias, diabetes *mellitus* y enfermedad cardiovascular. Este riesgo puede ser reducido con alteraciones en el estilo de vida, sostenidas en la suspensión del tabaquismo, alimentación adecuada y aumento de la actividad física.

Para continuar la TH después de los 60 años, con la única finalidad de prevención de fracturas, se deben considerar los posibles efectos a largo plazo, la dosis específica y el método de administración en comparación con otras terapias comprobadas.

Es cierto que existen indicaciones clínicas seguras para la utilización de TH. Sin embargo, para determinadas condiciones clínicas no sólo es no recomendada sino incluso contraindicada. Estudios sobre los riesgos de su uso en la posmenopausia tienen como enfoque principalmente el cáncer de mama y endometrial, tromboembolismo venoso (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda), accidente vascular cerebral y eventos coronarios. Por ejemplo, el hecho de que el estrógeno estimule la mitosis del tejido endometrial, pudiendo acelerar la progresión anormal a través de un endometrio normal en la hiperplasia simple y compleja, atipia y carcinoma endometrial, constituye el principal argumento para la contraindicación para mujeres con historia de carcinoma de endometrio.

Frente a todas las especificidades implicadas en la THM, las mujeres deben ser evaluadas inicialmente, uno o dos meses después de instituida la medicación, para ajustar la dosis de estrógeno y/o progesterona, si es necesario. Luego, a los seis y doce meses y después por lo menos anualmente.

En la evaluación inicial y anual se recomienda que se solicite mamografía de alta resolución, ultrasonografía pélvica transvaginal en las mujeres con útero y densitometría ósea.

Las diversas etapas que garantizan la eficacia y seguridad de la THM dependen, por tanto, de varias cuestiones, que van desde el modo de percepción de esta fase de la vida hasta las desigualdades en el acceso a los servicios de salud en los países en desarrollo.

5. Algunas observaciones bioéticas sobre la terapia de reposición hormonal y la calidad de vida en las mujeres

Una de las 378 mujeres entrevistadas por el equipo de Valadares en la región metropolitana de Belo Horizonte, Estado de Minas Gerais en Brasil, resumió la perspectiva de quien experimenta la terapia de reposición hormonal: “Lo que más me llama la atención en este período de mi vida es la falta de convicción de los médicos en cuanto a la reposición hormonal. Cada uno cree de una manera y no llegan a ninguna conclusión” (9, p.302). La voz científica sobre la administración del estrógeno sintético llegó a los consultorios y ya es ampliamente percibida por las usuarias. Una de las primeras premisas de la buena práctica médica es ofrecer amplia información sobre los síntomas, diagnósticos y pronósticos de un estado de salud determinado, incluso sobre posibles efectos colaterales, complicaciones, etc. Pero la inseguridad respecto del tratamiento no es el único dilema bioético enfrentado en este tema.

Mendonça se adelanta: “Si es deber ético profesional ofrecer aclaraciones con relación a la TRH, considerándose los derechos del paciente, hay sin embargo límites en términos de la práctica médica en los espacios de los servicios públicos de salud” (16, p.158). Varios estudios demostraron que, para lograr éxito, el tratamiento hormonal depende directamente del acompañamiento médico continuado y sistemático. Exámenes de control (como ultrasonografía, mamografía, citología oncológica, evaluación de los niveles de colesterol), revisión de la dosis y monitoreo

clínico son fundamentales para evaluar la adecuación y continuidad de la terapia.

Sin embargo, ese cuadro ideal depende de prerequisites básicos, como la existencia de recursos humanos, infraestructura, equipos, disponibilidad de agenda, etc. Mendonça notó que la terapia de reposición era interrumpida por varios clínicos porque no había mamógrafos o técnicos para operarlos o, también, había una “gran rotación de los profesionales de salud, desfavoreciendo la creación de un vínculo entre pacientes y médicos, además de provocar la discontinuidad del tratamiento prescrito” (23, p.18). La realidad del sistema de salud brasileño –tanto público como privado– dificulta que la terapia hormonal constituya una política de salud comprometida realmente con la salud de las mujeres. Este es otro dilema ético que el país enfrenta en el manejo de la salud durante la fase de la menopausia y del envejecimiento femenino.

Un tercer obstáculo es el presupuesto económico para la adherencia a la terapia de reposición hormonal. Si las farmacias públicas no ofrecen la medicina con la regularidad necesaria o si el Estado no hace disponibles similares genéricos y accesibles, la población se quedará como rehén de las marcas, farmacias y laboratorios comerciales. Aquí, la ética de la universalidad de la salud es frontalmente amenazada por la privatización. Uchôa recuerda que la diversidad económica de Brasil, por ejemplo, “determina el desarrollo de estrategias resolutivas que pueden tener repercusiones negativas sobre la salud del adulto mayor, como la adquisición parcial del medicamento o la reducción de la dosis prescrita” (11, p.852). La asociación incuestionable entre envejecimiento femenino, menopausia y déficit de salud empuja a las mujeres a una dependencia de la medicalización; cuando faltan los recursos para el medicamento incurren en prácticas peligrosas de disminución o supresión posológica, sustitución y/o empréstito medicamentoso, terapias alternativas no apropiadamente probadas, etc.

Trench y Santos constatan que el imaginario relativo a la reposición hormonal que fue construido en Brasil –y que probablemente es bastante

semejante en otros países de la región, dado el actual carácter globalizado de las políticas y soluciones para la salud— “tiene como público objetivo a una mujer social y económicamente diferenciada, intelectualmente refinada y con tiempo y dinero disponibles para cumplir los demás rituales que se le indican como medidas complementarias: largas caminatas, ejercicios físicos, cremas, vitaminas, alimentación balanceada, etc.” (10, p. 99).

Mientras la menopausia sea una experiencia de vida asociada predominantemente a las mujeres —a una fase negativa y deficitaria y a la reproducción— las políticas sociales, las campañas específicas y las investigaciones farmacéuticas y sociológicas podrán contar con un repertorio bastante limitado de personas involucradas y de soluciones posibles. Es necesario, por un lado, pensar la biografía de las mujeres más allá de sus cuerpos biológicos y de su destinación reproductiva y sexual; hay muchos otros aspectos que contribuyen para que una mujer tenga salud y bienestar al vivir. Por otro, la participación de los hombres, ya sea como compañeros afectivos, parientes, colegas de trabajo, la ampliación de las ideas asociadas con el cuerpo femenino y la multiplicación de investigaciones sobre menopausia y envejecimiento con objetivos más pormenorizados y con variados grupos humanos. Estas son algunas acciones que pueden despatologizar y por ende desmedicalizar la menopausia, reforzando una idea de salud más compleja, amplia, inclusiva y ética.

Referencias

1. Agee E. Menopause and the Transmission of Women's Knowledge: African American and White Women's Perspectives. *Medical Anthropology Quarterly* 2008; 14(1): 73-95.
2. Beyene, Y. *From Menarche to Menopause: Reproductive Lives of Peasant Women in Two Cultures*. Albany: State University of New York Press; 1989.
3. Lock M. *Encounters With Aging: Mythologies of Menopause in Japan and North America*. Berkeley: University of California Press; 1993.
4. Fleischer S. *Parteiras, buchudas e aperreros: Uma etnografia do atendimento obstétrico não oficial na cidade de Melgaço, Pará*. Tese [Doutorado em

Antropologia Social]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2007.

5. Oliveira MC. Menopausa, reposição hormonal e a construção social da idade madura. Neri, AL, Debbert, GG (orgs.) *Velhice e sociedade*. Campinas: Papirus; 1999: 69-86.
6. Motta-Maués MA. 'Lugar de mulher': Representações sobre os sexos e práticas médicas na Amazônia (Itapuá, Pará). In Alves PC, Minayo MC. (orgs.) *Saúde e doença: Um olhar antropológico*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 1994: 113-126.
7. Costa GM, Gualda DMR. Conhecimento e significado cultural da menopausa para um grupo de mulheres. *Rev. Esc. Enferm. USP* 2008; 42(1): 81-89.
8. Trench B, Rosa TEC. Menopausa, hormônios, envelhecimento: discursos de mulheres que vivem em um bairro na periferia da cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, Brasil. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant.* 2008; 8(2): 207-216.
9. Valadares AL, et al. Depoimentos de mulheres sobre a menopausa e o tratamento de seus sintomas. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2008; 54(4): 299-304.
10. Trench B, Santos CG. Menopausa ou Menopausas? *Saude Soc.* 2005; 14(1): 91-100.
11. Uchôa E. Contribuições da antropologia para uma abordagem das questões relativas à saúde do idoso. *Cad. Saúde Pública*, Jun 2003; 19(3): 849-853.
12. Barros MML. Trajetória dos estudos de velhice no Brasil. *Sociologia, Problemas e Práticas* 2006; 52: 109-132.
13. Pedro AO, et al. Procura de serviço médico por mulheres climatéricas brasileiras. *Rev. Saúde Pública*, Ago 2002; 36(4): 484-490.
14. Debert GG. A construção e a reconstrução da velhice: Família, classe social e etnicidade. In: Neri AL, Debert GG. (orgs.). *Velhice e sociedade*. Campinas: Papirus; 1999: 41-68.
15. Martin E. *The woman in the body: A cultural analysis of reproduction*. Boston: Beacon Press; 1987.
16. Mendonça E. Representações médicas e de gênero na promoção da saúde no climatério/menopausa. *Ciênc. saúde coletiva* 2004; 9(1): 155-166.

17. WHO. Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990s. *WHO Technical Report Series* 1996; 866: 1-107.
18. Spritzer PM, Wender MCO. Terapia Hormonal na Menopausa: Quando Não Usar. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51/7: 1058-1063.
19. Vestergaard P, et al. Effects of 5 years of hormonal replacement therapy on menopausal symptoms and blood pressure. A randomized controlled study. *Maturitas* 2003; 46: 123-132.
20. Barrett-Connor E, Grady D, Stefanick ML. The rise and fall of menopausal hormone therapy. *Annual Reviews of Public Health* 2005; 26:115-114.
21. Fernandes CE. *Controvérsias da Terapêutica Hormonal (TH) na Mulher Climática*. São Paulo-SP: Medcomm; 105: 2004.
22. Women's Health Initiative Study Group. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *Journal of American Medical Association* 2002; 288: 321-333.
23. Trench BV, Tadashi Miyashiro R. Menopausa e imaginário: o discurso das mulheres sem voz. Colección Monografías, 39. Caracas: Programa Cultura, Comunicación y Transformaciones Sociales, CIPOST, FaCES, Universidad Central de Venezuela; 2006. Sitio en Internet. Disponible en: <http://www.globalcult.org.ve/monografias.htm>

Perspectivas éticas de la publicación biomédica

Álvaro Quezada Sepúlveda

1. Ética en la investigación científica

Resulta extraño considerar que un asunto de tanta seriedad y prestigio como la difusión científica necesite de una ética, es decir, de normas que apunten a un comportamiento moralmente “bueno”. Desde el punto de vista del sentido común, en las sociedades occidentales al menos, no hay discurso con mayor prestigio intelectual y moral que el científico; incluso quienes atribuyen verdad también a otros discursos recurren finalmente a la certeza indubitable e incuestionable de la ciencia. Todo conocimiento tildado de esa manera arrastra un prestigio de “verdad oficial” que desacredita al resto como simple opinión o llana ignorancia y superstición. La verdad de la ciencia, en sus variadas disciplinas, promete pulcritud en los procedimientos y transparencia en los resultados, todo ello, al menos, para el concepto que de ella tiene el ciudadano común. Este imaginario considera improbable el fraude científico porque, por lo general, los científicos tienen la misión de descubrir y comprender las razones de los fenómenos; es contradictorio pensar que deliberadamente faltarán a la verdad; están motivados por nobles ideales y han sido formados para trabajar con rectitud moral, y buscan la verdad en beneficio de la sociedad(1).

El enfoque de la actividad científica como “praxis social”, opuesto a la supuesta neutralidad que han pretendido atribuirle algunos, apunta a una doble responsabilidad del científico: como profesional y como actor social; esta última por su posición asimétrica de mayor conocimiento y por el mayor prestigio que éste lleva consigo(2). No es efectivo que

el hombre de ciencia se encuentre en una burbuja, protegido de las influencias de su entorno: el investigador es un actor social y los resultados de su quehacer afectan y son afectados por las condiciones de contexto imperantes.

2. Investigación y publicación

La publicación científica no es sólo el modo de difundir los resultados de la investigación, sino también la manera de validar esa información como un conocimiento cierto y de hacerlo ingresar en el selecto ámbito de la verdad científica: la comunidad científica aprueba una conclusión a través de su publicación en alguno de sus órganos autorizados: las revistas especializadas. “La publicación no es un subproducto de la ciencia. Es un constituyente tan esencial que la ciencia puede equipararse a un complejo sistema de comunicación y diseminación y su magnitud puede medirse por el universo de sus productos escritos”(3).

La responsabilidad de las publicaciones no es entonces menor. De la idoneidad con que aprueban un escrito depende el “estado del arte” en un determinado campo de investigación. En ese proceso caben errores de diversa índole: no detectar el falseamiento de datos en el que puede haber incurrido un investigador, publicar una versión de un estudio que haya sido publicado bajo otra forma, sesgar la evaluación de un escrito por velados conflictos de intereses, por ejemplo. Prevenir estas situaciones forma parte de las obligaciones de los editores científicos. Y es que cada vez con mayor frecuencia el accionar de éstos debe contar con la existencia de fraudes que ponen a prueba sus filtros editoriales.

Razones para cometer fraude puede haber muchas. Entre otras, la obligación a la que se ve enfrentada la comunidad científica para publicar permanentemente. Desde el punto de vista de su lugar en la colectividad, el investigador que no cuenta con un determinado número de publicaciones simplemente no existe (publicar o perecer). Por otra parte, la industria ejerce significativa influencia, puesto que requiere la rápida publicación

de resultados para poner en circulación un producto y lograr una ventaja competitiva.

Una distinción importante dentro de la literatura científica entrega mayor evidencia acerca de los riesgos de fraudes en las publicaciones. Según esta clasificación, hay un primer tipo de publicaciones (primaria) que consiste en la comunicación original de los resultados de una investigación y se caracteriza por tener fundamentos precisos y una metodología detallada; su importancia es decisiva al momento de determinar el avance en alguna disciplina. Un segundo tipo es la llamada “de revisión” (*review*), que analiza e infiere a partir de la primaria; su importancia reside en dar contexto –innovando en la organización y jerarquización de los contenidos– y en derivar consecuencias de los resultados informados. La literatura terciaria es lo que conocemos como tratado enciclopédico o libro de texto y comprende los contenidos consensuados por la comunidad científica. Un último grupo de publicaciones –literatura cuaternaria– incluye a los artículos de divulgación o difusión pública dirigidos al lector no especializado(4). Más abajo de esta clasificación aparece la información periodística, que reconoce apenas requisitos técnicos y éticos y que apela sobre todo a conseguir impacto y popularidad. Cada una de estas modalidades se fundamenta en la precedente; por esta razón, si el informe de una investigación se falsea o un artículo contiene datos que han sido manipulados o, más aún, si sólo repite resultados expresados de otra manera, todo el edificio del conocimiento sufre las consecuencias y el fraude puede alcanzar expresiones descomunales.

3. Ética de la publicación científica

Para prevenir y, eventualmente, remediar estas y otras distorsiones se ha constituido la así llamada “ética de la publicación científica”, que no es sino el conjunto de recomendaciones y normas dirigidas a regular el proceso de evaluación y publicación de informes de investigación y de análisis y revisión científica.

Como regla general, para merecer ser publicado un resultado científico debe ser expresado de acuerdo con una retórica científica (lenguaje de la disciplina), haber sido obtenido de acuerdo con el estado del arte (no repetir anteriores investigaciones), ser discretamente innovador pero no herético (se excluyen las conclusiones descabelladas) y constituir algo que los otros científicos aprueben por ser esperable(5). Estas consideraciones expresan lo que habitualmente ocurre y no el “deber ser” de la práctica editorial.

Por cierto, si una investigación está mal diseñada o incurre en acciones negligentes desde el punto de vista ético, su publicación no es sino el corolario de tales anomalías. Emanuel(6) menciona siete requisitos para que un ensayo sea considerado ético:

- a) valor social o científico del ensayo, es decir, evaluar un tratamiento, intervención o teoría en términos de su aporte para la salud y el bienestar o el conocimiento;
- b) validez científica, en cuanto postular una hipótesis clara, usar principios y métodos científicos aceptados (con técnicas estadísticas) para producir datos confiables y válidos;
- c) selección equitativa de los sujetos participantes en el ensayo, cuidando que no se elija a personas o poblaciones estigmatizadas o vulnerables para ensayos riesgosos, mientras que a las más favorecidas se les ofrezca participar en las potencialmente más beneficiosas;
- d) razón riesgo/beneficio favorable, minimizando riesgos y maximizando beneficios, de modo que ambos sean proporcionales para los sujetos participantes;
- e) evaluación independiente del diseño, selección de participantes y razón riesgo/beneficio del ensayo;
- f) presencia de un consentimiento informado para los sujetos participantes con datos sobre el ensayo, de modo que puedan tomar decisiones en forma voluntaria acerca de su participación en la investigación;
- g) respeto por los sujetos inscritos, demostrado mediante la posibilidad de que abandonen la investigación, se proteja su privacidad a través

de la confidencialidad, se les informe sobre riesgos y beneficios descubiertos en el curso del ensayo y sobre los resultados de la investigación clínica, y se vigile continuamente su bienestar.

4. Fraudes más frecuentes

Si bien debemos reconocer que no es práctica generalizada, tampoco es un asunto meramente anecdótico. Entre algunos de los fraudes graves más corrientes podemos citar:

- Fabricación de todos o de una parte de los datos de un estudio.
- Presentación de datos falsos o modificados con el fin de obtener resultados más favorables a las hipótesis iniciales.
- Plagio o apropiación de ideas de otros investigadores presentándolas como originales.

Otros tipos de fraudes menores –pero no menos censurables– son:

- Autoría ficticia, en la cual se incluye como autor de un trabajo a alguien que no ha contribuido al desarrollo del mismo.
- Publicación duplicada o autoplagio, que consiste en la publicación total o parcial de un artículo ya publicado en otra revista por los mismos autores y, generalmente, con otro título.
- Publicación fragmentada, en la que un trabajo de cierta entidad se “trocea” para publicarlo como artículos independientes en diferentes revistas.
- Publicación inflada, cuando se añaden más datos a un artículo previamente publicado, mostrando las mismas conclusiones.

5. Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas

Un grupo de editores de revistas médicas generales se reunieron en Vancouver, Columbia Británica, en 1978, para establecer guías sobre el formato de los manuscritos que eran enviados a sus publicaciones. El Grupo de Vancouver se convirtió luego en el Comité Internacional de Editores

de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Editors, ICMJE*), se reúne anualmente y ha ampliado sus preocupaciones para incluir los principios éticos relacionados con la publicación en revistas biomédicas. Las sucesivas versiones de los “Requisitos uniformes para los manuscritos enviados a revistas biomédicas: Redacción y edición para publicación biomédica”(7) orientan sobre todo acerca de los problemas éticos vinculados con la selección, edición y publicación de manuscritos en esta área de investigación. Revisaremos sólo algunos aspectos mencionados en este documento.

Uno de los primeros aspectos que aborda el Comité en sus Requisitos se refiere a los problemas de autoría múltiple y autoría injustificada. Por una parte, la práctica cada vez más frecuente de sumar entre los autores a todos quienes han intervenido de algún modo en la investigación o en la redacción del informe genera problemas a los sistemas de indexación —con el consabido dispendio de recursos— y confunde entre protagonistas menores a los verdaderos responsables de los hallazgos. Por otra, la autoría injustificada asume diversas formas. Por ejemplo:

- a) muchos directores de instituciones y jefes de departamento imponen sistemáticamente su nombre en todos los trabajos escritos por sus subordinados, aunque no hayan participado o lo hayan hecho marginalmente;
- b) algunos jefes llegan al extremo de comisionar la redacción de un artículo a sus subordinados y luego se apropian de una parte de la autoría, si no de toda;
- c) el reverso de la medalla está representado por los investigadores novicios que escriben un artículo e injustificadamente agregan a la lista de autores el nombre de algún superior porque quieren adularlo o granjearse su favor, o tienen la esperanza de que la inclusión de un nombre conocido acreciente las probabilidades de publicación del manuscrito;
- d) hay ocasiones en que el honor de la autoría se concede sin fundamento a un investigador novicio, con la idea de recompensarlo o estimularlo;

- e) a veces se forman grupos de profesionales que celebran una especie de pacto por virtud del cual si alguno de ellos escribe un artículo automáticamente agrega el nombre de los demás como autores, aunque éstos no hayan intervenido en el trabajo;
- f) en otras, los autores verdaderos se ven presionados a incluir el nombre de personas que se limitaron a proporcionar ciertas orientaciones técnicas que no justifican la autoría.

En general, respecto de la autoría y colaboración en los artículos, el Comité considera que un “autor” es alguien que ha realizado contribuciones intelectuales sustantivas a un estudio publicado y recomienda que el reconocimiento de la autoría debería basarse en: las aportaciones importantes a la idea y diseño del estudio, la recogida de datos o el análisis e interpretación de datos; la redacción del borrador del artículo o la revisión crítica de su contenido intelectual sustancial, y la aprobación final de la versión que va a publicarse. Los autores deberían cumplir todas estas condiciones.

Por otra parte, la búsqueda de financiamiento, la recolección de datos o la supervisión del grupo de investigación no justifican por sí solas que se reconozca autoría. Todas las personas consignadas como autores deben cumplir los criterios de autoría, y todas las personas que los cumplen deben aparecer en la lista de autores.

Cada vez con mayor frecuencia la autoría de los ensayos clínicos multicéntricos se atribuye a un grupo. Citando algunos estudios, Gustavo Silva refiere que: “entre 1886 y 1977, la proporción de artículos de un solo autor publicados por la *New England Journal of Medicine* disminuyó de 98,5 a 4%; el descenso fue más abrupto de 1946 en adelante. En la *American Journal of Public Health* se apreció una baja de 90 a 20% durante el período 1920-1980. En 1944, 81% de los artículos publicados en el Boletín Médico del Hospital Infantil de México era de un solo autor, pero esa proporción cayó a 6% en 1982. De los 300 artículos más citados que se publicaron entre 1961 y 1976, 11,7% eran de autor único; 76,6 % tenían de dos a cuatro autores y 11,7%, cinco o más(8).

De acuerdo con el Comité, todos los miembros del grupo que se mencionan como autores deben cumplir todos los criterios de autoría. El orden de los autores en la publicación debería ser una decisión común de los coautores y todos ellos deberían conocer la justificación del orden en que aparecen los nombres(7, p. 4-6).

Un segundo aspecto mencionado por el Comité se refiere a la evaluación por pares (*peer review*), esto es, la valoración crítica de los manuscritos por parte de expertos que no forman parte del personal editorial, proceso considerado “una importante prolongación del proceso científico: ayuda a los editores a decidir qué manuscritos son adecuados para sus revistas, a la vez que a autores y editores en sus esfuerzos para mejorar la calidad de los artículos. En aras de la transparencia, las revistas deberían hacer públicas sus políticas al respecto en las instrucciones que facilitan a los autores”³.

Otro elemento de singular importancia es el que dice relación con el llamado “conflicto de intereses” que se produce cuando “un autor (o la institución a la que éste pertenece), un evaluador o un editor tienen relaciones (que también se conocen como compromisos duales, competencia de intereses o conflicto de lealtades) personales o financieras que influyen de forma poco adecuada (sesgo) en sus acciones. Estas relaciones varían desde aquellas cuyo potencial es insignificante hasta las que tienen fuerza suficiente para influir sobre los juicios; no todas las relaciones, sin embargo, suponen un verdadero conflicto de intereses”(7). Una situación de este tipo puede acontecer tanto de una manera explícita como velada. Por ejemplo, “las relaciones financieras –como empleo, asesorías, propiedad de acciones, honorarios, informes y peritajes– son los conflictos de intereses más fáciles de detectar y las que con mayor probabilidad socavarán la credibilidad de la revista, de los autores y de la propia ciencia. Sin embargo, pueden producirse conflictos por otras razones, como relaciones personales, rivalidad académica y pasión intelectual”(7).

³ International Committee of Medical Editors, ICMJE. *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*. Updated October 2008: 6. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.icmje.org/>

Muchas veces una persona puede no ser consciente de en qué medida un compromiso o fidelidad afectan su criterio y juicio. Casos de conflicto pueden surgir desde la grosera intervención de intereses académicos, laborales o económicos hasta la más sutil penetración de un prejuicio intelectual o religioso, pasando por las inevitables y muy humanas envidias y rencillas.

Para prevenir distorsiones, es bueno que quienes intervengan en los procesos de evaluación por pares y de publicación, ya sea de originales, artículos de revisión o editoriales, declaren todas las relaciones que podrían interpretarse como potencial conflictos de intereses.

Un último aspecto que mencionaré desde la lectura de los requisitos del Comité se refiere a la privacidad y confidencialidad, tanto de los participantes en la investigación como de los autores y revisores de los informes para publicarse.

“Los pacientes tienen derecho a la privacidad, que no debe ser infringido sin el consentimiento informado. Todo lo que se refiere a la identificación, incluidos los nombres o iniciales de los pacientes o el número de historia clínica, no debería publicarse. Tampoco fotografías ni datos genealógicos, a menos que dicha información sea esencial para los objetivos científicos y que el paciente —o su progenitor o tutor— dé el consentimiento escrito para su publicación” (7, p. 7).

El Comité recomienda también que los manuscritos se evalúen con el debido respeto a la confidencialidad de los autores. Los editores no deben entregar información sobre el momento de recepción, el contenido, el estado del proceso de evaluación, la crítica por parte de los revisores o el destino último de los artículos a ninguna persona aparte de los autores y revisores. Los editores deben aclarar a sus revisores que los manuscritos que les envían para evaluar son escritos confidenciales y que son propiedad privada de los autores. Los comentarios del revisor no deben publicarse ni hacerse públicos sin el permiso del revisor, del autor y del editor (7, p.7).

En este brevísimo resumen hemos aludido a los problemas de autoría y colaboración, el proceso de revisión por pares, los conflictos de intereses y la confidencialidad, tanto de sujetos de investigación como de autores y revisores, materias todas ellas que incluyen los Requisitos de Uniformidad para Manuscritos enviados a Revistas Biomédicas. El Comité también alude, entre otros muchos problemas, a la obligación de publicar estudios negativos, a las correcciones, retractaciones y “expresiones de preocupación”, a los derechos de autor, a publicaciones sobrepuestas, duplicación de envíos, publicación redundante, publicación secundaria aceptable, manuscritos que compiten con base en el mismo estudio o en la misma base de datos, publicación electrónica, publicidad y condiciones formales para la presentación de los manuscritos. Cada una de estas cuestiones ha provocado y provoca problemas en la edición de informes y artículos. Nuestra experiencia nos dice que se debe atender a cada una de ellas con la misma seriedad con que se publican las ideas de los autores. Éstos deben confiar en la idoneidad e imparcialidad de los pares revisores y de los comités editoriales para juzgar el mérito de sus trabajos, tanto desde el punto de vista técnico como de su aporte al conocimiento científico. También deben tener la seguridad de que, al confiar el fruto de su trabajo a un equipo editorial, éste cautelará adecuadamente la privacidad y confidencialidad de la información y que no habrá intereses ajenos a la recta práctica editorial para la selección y publicación de los manuscritos.

La importancia de normas escritas muestra aquí su verdadero alcance. Numerosos fraudes y abusos han evidenciado la necesidad de contar con una guía de las buenas prácticas autorales, revisoras y editoriales. Sin embargo, como en todo ámbito, y más allá del número y calidad de las normas explícitas, es la recta conciencia de todos los involucrados la que finalmente decide.

Referencias

1. Buitrago J. Fraude y engaño en la investigación biomédica. *Colombia Médica* 2004; 35(2): 93-100.

2. Lolas F, Outomuro D. Ética en la publicación de los resultados de la investigación. En: Lolas F, Quezada A, Rodríguez E, (eds.) *Investigación en Salud. Dimensión Ética*. Santiago de Chile: CIEB; 2006: 264.
3. Lolas F. Communication modes in research. In: Day SB, Kusnitz M, Lolas F, (eds). *Biopsychosocial health*. New York: International Foundation for Biosocial Development and Human Health; 1980: 149-60. Citado en Lolas F. Ética de la publicación biomédica: legalidad y legitimidad. *Acta Bioethica* 2000; 6(2): 288.
4. Lolas F. Ética de la publicación biomédica: legalidad y legitimidad. *Acta Bioethica* 2000; 6(2): 289.
5. Lolas F. Dato y noticia. Observaciones sobre el periodismo científico. En: Lolas F. *Ensayos sobre ciencia y sociedad*. Buenos Aires: Estudio Sigma; 1995: 120.
6. Emanuel E. ¿Qué hace que la investigación clínica sea ética? Siete requisitos éticos. En: Lolas F, Quezada A, (eds). *Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas*. Santiago de Chile: Programa Regional de Bioética OPS/OMS; 2003: 83-96.
7. International Committee of Medical Editors, ICMJE. *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*. Updated October 2008. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.icmje.org/>
8. Silva GA. La autoría múltiple y la autoría injustificada en los artículos científicos. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana* 1990; 108: 141-152.

La comunicación y el diálogo: una tarea urgente de los farmacéuticos para fomentar la salud

Edita Fernández Manzano, María Rita Carvalho Garbi Novaes

La ética en general y la bioética en particular es el intento de analizar racionalmente los deberes que como individuos y como miembros de la comunidad humana tenemos para con nosotros mismos y para con todos los demás.
Diego Gracia Guillén

1. Introducción

La medicina avanzó mucho más en el siglo XX que en los 40 siglos precedentes. La capacidad de intervención en los procesos de salud y enfermedad de las personas tiene actualmente un calibre que era impensable hasta hace sólo 100 años. Pero estas posibilidades de intervención tienen también sus lados oscuros, porque la tecnología médica es cada vez más capaz de introducirse en las esferas más esenciales del ser humano: aquellas que atañen a la cantidad y calidad de su vida y al momento y forma de su muerte; sin embargo es muy importante que el profesional de la salud conozca “si todo lo que técnicamente se puede hacer se debe éticamente llevar a cabo”(1).

El desarrollo creciente de nuevos y potentes fármacos en las últimas décadas del pasado siglo ha incrementado el arsenal terapéutico y condicionado la aparición de efectos no buscados y reacciones adversas no conocidas. Por ello, al profesional farmacéutico le corresponde asumir nuevas responsabilidades ante la sociedad y la práctica sanitaria, en las cuales el paciente, en su condición de ser humano, será el principal beneficiario(2).

La complejidad en aumento de la práctica profesional y los roles en evolución de los profesionales de la salud determinan un incremento en los retos éticos para los farmacéuticos. A medida que las responsabilidades inherentes a la atención farmacéutica se expanden, el profesional dirige más atención hacia la práctica centrada en el paciente, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de éste(3).

2. Ética y diálogo en salud colectiva

El diálogo en salud implica enlazar problemas en un contexto epistemológico de ética en salud, en el cual la validación de los resultados debe acompañar la eficiencia tecnocientífica y el ejercicio de construir una sociedad más justa y un mundo con derecho a felicidad y bienestar sustentables en el tiempo. Debe constituirse con procedimientos de una ética de responsabilidad con argumentaciones morales y sin pragmatismos estrictamente racionales(4,5).

Se debe comprender la comunicación como participación y como respeto a la dignidad de las personas, lo que impone deberes y derechos. Su mayor desafío es generar un contexto adecuado para la pluralidad moral y epistémica de las sociedades(6).

El diálogo en salud necesita ser efectivo, porque el conocimiento no está uniformemente distribuido en la población, de modo que la capacidad para utilizarlo, comprenderlo y ampliarlo no es homogéneo ni uniforme. La equidad en materia de información depende de reconocer que el conocimiento, que es información articulada, exige procesos de comunicación, en los cuales la *praxis* de las profesiones y las organizaciones gubernamentales y no gubernamentales debe tener activa participación(4-6).

La comunicación efectiva en salud implica el reconocimiento mutuo de los individuos que aspiran a compartir tareas, datos e informaciones, y respeto por la dignidad de los demás. La información y el diálogo vinculados con el bienestar deben ser examinados desde un punto de vista antropológico.

gico amplio y puestos en relación con la acción social orientada a obtener algún valor. Hay disensiones internas, violencia e injusticia, desprecio por los derechos de las personas e insatisfacción en la sociedad. La imposición generalizada de un punto de vista es, por sí misma, manifestación de inequidad y de “imperialismo ético”(4,5).

Gran parte de la educación en salud consistía en imponer el punto de vista científico a poblaciones incapaces de asimilar la información, despreciando su cultura y creencias como irrelevantes o triviales, sin promover la salud y el cambio de paradigmas(5,6).

La equidad como valor social, que representa la forma practicable de la justicia, impregna la noción de que los avances de las ciencias y la tecnología deben ponerse a disposición de todos y con las formas apropiadas según el grupo social.

El discurso bioético se ha caracterizado por hacer partícipes a todos los agentes y actores sociales en las decisiones que les conciernen. Sin embargo, la comunicación en el campo de la salud es eficaz si considera también las destrezas, actitudes, conductas y motivación de la población, es decir, los aspectos psicosociales deseables para promover su bienestar. La responsabilidad profesional se relaciona con la información destinada a construir conocimientos generalizables, considerando su contenido y forma, que sean adecuados a la capacidad del receptor y permitan su aplicación(5-7).

En el campo sanitario, esto se expresa en las discrepancias entre las demandas de los usuarios y la oferta de los sistemas y servicios de salud, entre las finalidades de investigadores y las expectativas de planificadores, por un lado, y las necesidades de las personas comunes, por otro, y esencialmente en la identificación diversa de los dilemas que amenazan el bienestar humano. El conocimiento es información organizada en torno a intereses y valores sociales y no está uniformemente distribuido en la población, de modo que la capacidad para utilizarlo y ampliarlo no es homogénea ni uniforme(8,9). Se manifiestan las discrepancias entre credos, nacionalida-

des, instituciones y personas. El valor antropológico del discurso bioético es servirles de puente(7).

La disposición al diálogo significa considerar la posibilidad de discutir racionalmente los problemas morales que surgen de la práctica de los profesionales de salud junto con el paciente: reciprocidad, ausencia de juramentos previos, de coacción y de persuasión constituyen las condiciones normativas mínimas que deben respetar quienes estén interesados en realizar un diálogo social. A diferencia de la antigua deontología o de la moral de las profesiones, el énfasis está en los procedimientos para arribar a decisiones, que implementan el diálogo como herramienta(5,7).

El objetivo del diálogo en salud colectiva debería ser siempre el bienestar de las personas y la búsqueda de la excelencia por parte de los profesionales. La mayoría de los profesionales del área de salud basan sus afirmaciones y convicciones en conocimientos publicados. Sin embargo, la información se encuentra ampliamente diseminada, especialmente desde el advenimiento de los sistemas electrónicos de acceso fácil, como Internet, y la gran oferta de libros y revistas. A partir de la información se construyen distintos tipos de conocimientos que tienen interés social y su propia retórica de producción y transmisión(5,7). La comunicación pública de un nuevo procedimiento diagnóstico o terapéutico debe hacerse sólo después de comprobar su utilidad y eficacia. Además, se deben respetar las normas éticas y las declaraciones internacionales, imperativas para publicar en revistas científicas(8,9). La comunicación en salud exige la equidad del conocimiento entre distintas comunidades, de acuerdo con el conocimiento que les sea útil.

3. Vínculo con el paciente, la relación clínica y confidencialidad de las informaciones

El desarrollo de las ciencias biomédicas y el incremento de la relación farmacéutico-paciente ha provocado cambios de la profesión farmacéutica en las últimas décadas, sobre todo en lo referido a farmacoterapia del pa-

ciente y a la interacción con el equipo de salud en el ámbito hospitalario y comunitario (2,10).

Con respecto al farmacéutico, su papel sanitario se ha asociado tradicionalmente al del profesional que facilita al paciente el medicamento prescrito por el médico. No obstante, en los últimos veinte años este agente de la salud no se ha resignado a asumir ese papel secundario, sino que se proyecta cooperando activamente con el médico en lo relativo al medicamento. De este modo, la práctica de la atención farmacéutica ha supuesto la incorporación de muchas competencias (dispensación, seguimiento farmacoterapéutico, monitorización de los medicamentos, actividades educativas, etc.) que estaban desaprovechadas.

Distintos estudios han constatado las ventajas de esta mayor intervención del farmacéutico(11). Se ha comprobado la conveniencia de su aportación en la verificación de la prescripción médica y en la detección de problemas relacionados con el uso de los medicamentos prescritos. El farmacéutico puede conocer datos relevantes del paciente vinculados con su enfermedad que suelen ser ignorados por el médico; por ejemplo, la utilización de medicinas “alternativas”, como plantas, homeopatía, etc.

La relación “profesional sanitario-paciente” tiene carácter social, pero no es una relación lineal sino triangular: el paciente, el profesional sanitario y la sociedad. Podría pensarse que el profesional sanitario y el paciente toman, conforme a los principios éticos de no-maleficencia y autonomía, las decisiones que estiman pertinentes para que la sociedad las ponga en práctica. Pero ello no es así, teniendo en cuenta la afirmación de Diego Gracia de que “la enfermedad es un hecho tan dramático de la vida humana, que pone a prueba tanto la autonomía del enfermo como la no-maleficencia del sanitario, la beneficencia de la familia y la justicia de la sociedad”(12). Es preciso recordar que en el Informe Belmont la bioética opera a la luz de cuatro principios fundamentales: no-maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia(13).

El planteamiento anterior confirma la vigencia del Código de Ética Farmacéutica, que no solamente se ha adoptado para establecer los deberes de los farmacéuticos o las acciones requeridas a éstos, sino también las virtudes o cualidades de carácter, que se forman por hábito y permiten al individuo llevar a cabo su misión profesional. Por tanto, también establece que el farmacéutico es un profesional sanitario que contribuye a la mejoría de la salud, la prevención de la enfermedad y el buen uso de los medicamentos(14,15), por lo que la actitud de su ejercicio profesional deberá identificarse con la búsqueda de la excelencia en la práctica individual, asumiendo el objetivo de alcanzar los valores éticos y profesionales que exceden al cumplimiento de las normas legales vigentes(16).

El farmacéutico debe ser considerado por la población como una fuente valiosa de información sobre medicamentos. En España, la Ley 16/1997 de regulación de las oficinas de farmacia(17) establece, entre otros servicios básicos, que éstas deben prestar “la información y el seguimiento de los tratamientos farmacológicos a los pacientes”(18,19).

La actuación profesional del farmacéutico en este caso debe ir orientada a discriminar la posible existencia de problemas potenciales e ir acompañada de instrucciones sobre la adecuada utilización del medicamento. Por esta razón, en el último tiempo han aparecido propuestas de modelos de sistematización y documentación de las actividades incluidas en estos servicios, tanto en lo referente a la dispensación activa y consulta como al seguimiento farmacoterapéutico(20), todos ellos modelos de desarrollo y estrategias de implantación progresiva que demandan del personal farmacéutico una formación bioética.

Los pacientes consultan a los farmacéuticos sobre temas de salud y problemas farmacoterapéuticos, utilizándolos como el primer punto de contacto para recibir un tratamiento o para derivarlos a otros profesionales sanitarios, principalmente a los médicos de atención primaria. El farmacéutico debe proporcionar un ambiente confortable y con privacidad para el paciente, mostrando una actitud empática para ganar su confianza, lograr

buena comunicación y tratar de cumplir con la frase sugerida por algunos autores: “*intimidad sin intimar*” (21,22). Este aspecto es muy importante, porque tradicionalmente el paciente le cuenta al médico (en el entorno de la consulta) sus preocupaciones, pero no está acostumbrado a este tipo de intercambio con el farmacéutico, además en un entorno diferente al tradicional.

Al producirse el contacto del farmacéutico con el paciente en el nivel clínico, debe primar el interés total por éste y el auténtico deseo de ayudarlo. El enfermo quiere recuperar o no perder su salud y el farmacéutico necesita, al menos, información para ayudarlo. Aunque por suerte esto no ocurre con frecuencia en el orden clínico, quizás el más grave defecto ético del farmacéutico puede ser la superficialidad, tanto en el interrogatorio como en el intercambio, ambos elementos que permiten estrechar y hacer adecuada la relación farmacéutico-paciente.

El secreto profesional es otro de los paradigmas de la ética secular, pero aún tiene validez y en la actualidad se discuten dilemas bioéticos con relación a la confidencialidad. Al respecto, Portes afirmaba que no hay medicina sin confidencias, y no hay confidencia sin confianza, como tampoco confianza sin secreto. Pero en aquel tiempo no había la obligación de declarar las enfermedades infecciosas. Se conserva en ética clínica el precepto de secreto siempre y cuando no perjudique a los demás, por tanto, adquiere un carácter relativo(23).

Al aplicar el principio de la veracidad soportable, el problema radica en ¿cuánto habrá que informar al paciente en clínica para cumplir con las expectativas que aconseja la bioética? Tiene derecho a que se le informe de la manera más pormenorizada posible sobre la farmacoterapia, discutirla con él y, en fin, obtener su “consentimiento”. La información debe proporcionársele de forma clara y comprensible, pero con la seguridad de que comprende cuánto se le informa, si está en condiciones mentales apropiadas para comprender o si podrá asumir una decisión. De no ser así, un sustituto válido asumirá la función. El consentimiento informado

debe ser manejado por alguien de experiencia clínica del equipo, ya que es la primera concreción del respeto a la autonomía y es fundamental en la responsabilidad de decisión de toda persona capaz.

Se ha estimado que la mejor manera de enseñar a los farmacéuticos a ser más sensitivos con los dilemas éticos es proveyéndoles ejemplos de situaciones de ética como herramientas educativas. Algunas de las categorías en que se clasifican la mayoría de estas situaciones están relacionadas con la revelación de información al paciente y la confidencialidad.

La confidencialidad es un imperativo legal además de ético. La confianza entre el paciente y el profesional se construye sobre el mantenimiento de la confidencialidad. Los pacientes deben saber que no se hará uso de la información con terceras personas sin su consentimiento. La confidencialidad siempre debe mantenerse en toda actuación profesional, por lo que debe ser obligatorio que el intercambio con el paciente se realice en un lugar que garantice y preserve esa privacidad(24).

La relación profesional del farmacéutico con el paciente implica un conjunto de valores que ayudan a determinar qué es importante, cómo establecer prioridades y cómo tomar decisiones clínicas y emitir juicios profesionales. Indican cómo debe ejercer un farmacéutico en su práctica diaria y representa un conjunto de reglas que éste debe cumplir si quiere tener resultados satisfactorios en su ejercicio profesional(25).

De acuerdo con los principios en la toma de decisiones de G.L. Husted(26), todo paciente tiene derecho a: ser tratado de acuerdo con sus características individuales; decidir, vivir y actuar de acuerdo con sus propios valores; recibir información completa y objetiva, así como la ayuda emocional necesaria para actuar de forma eficaz ante esta información; ejercer control sobre su tiempo y su esfuerzo, solo o con la ayuda de un profesional de la salud; esperar, sea cual fuere el entorno sanitario en el que se encuentre, el máximo beneficio posible, no sufrir daños evitables y confiar en que los acuerdos pactados con el profesional de la salud se mantengan.

Cuando el paciente establece un vínculo con el farmacéutico pone su bienestar en manos de éste y entrega una parte importante de su libertad cuando pide ayuda y consejos sobre los medicamentos. Por tanto, el farmacéutico que asista a pacientes debe demostrarles que piensa y actúa de un modo profesional, basado en unos principios éticos, con justicia y respetando la confidencialidad(24).

4. Atención farmacéutica: práctica para favorecer las necesidades farmacoterapéuticas de los pacientes

Los antecedentes más remotos de la atención farmacéutica se encuentran en dos autores norteamericanos. En 1966, D. C. Brodie proponía en una ponencia titulada “El reto de la farmacia en tiempos de cambio”, el término “control de utilización de medicamentos”, definiéndolo como “el sistema de conocimientos, entendimiento, juicios, procedimientos, habilidades, controles y ética que garantizan la seguridad óptima en la distribución y uso de la medicación”. En 1975, R. L. Mikeal y cols. la definieron como “la atención que un paciente concreto requiere y recibe que garantiza el uso seguro y racional de los medicamentos”. En la siguiente década, de nuevo D. C. Brodie y cols. consideraron que la atención farmacéutica incluye la determinación de las necesidades de los pacientes. A partir de este momento el nuevo concepto comenzó a adquirir relevancia entre los farmacéuticos(27-30).

Posteriormente, en los debates de la “Conferencia sobre instituciones para la práctica de la farmacia clínica”, de 1985, C. D. Hepler esbozó las líneas maestras de una nueva filosofía profesional farmacéutica, a la que posteriormente denominó *Pharmaceutical Care* y que describió en 1987 como “una relación adecuada entre un paciente y un farmacéutico, en la que este último realiza las funciones de control del uso de medicamentos basándose en el conocimiento y el compromiso respecto del interés del paciente”. En 1990, C. D. Hepler y L. M. Strand publicaron un artículo en que establecieron las bases definitivas del *Pharmaceutical Care*. “La atención farmacéutica es aquel componente del ejercicio profesional de la farmacia

que comporta una acción directa del farmacéutico con el paciente, con el fin de atender las necesidades de éste en relación con los medicamentos”. Se define como: “la provisión responsable del tratamiento farmacológico con el propósito de alcanzar unos resultados que mejoren la calidad de vida del paciente. Estos resultados son: (1) curación de la enfermedad; (2) eliminación o reducción de la sintomatología del paciente; (3) interrupción o ralentización del proceso patológico, o (4) prevención de una enfermedad o de una sintomatología” (31-33).

En el informe de su reunión en Tokio, en 1993, la Organización Mundial de Salud (OMS) declaró que “atención farmacéutica es un concepto de práctica profesional en el que el paciente es el principal beneficiario de las acciones del farmacéutico. Es el compendio de las actitudes, los comportamientos, los compromisos, las inquietudes, los valores éticos, las funciones, los conocimientos, las responsabilidades y las destrezas del farmacéutico en la prestación de la farmacoterapia, con el objetivo de lograr resultados terapéuticos definidos en la salud y en la calidad de vida del paciente” (34).

En el mundo hispano el concepto fue evolucionando, hasta que en 2001 la atención farmacéutica quedó definida en España, en el Consenso auspiciado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, como: “La participación activa del farmacéutico para la asistencia al paciente en la dispensación y seguimiento de un tratamiento farmacoterapéutico, cooperando así con el médico y otros profesionales sanitarios, a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente y también conlleva la implicación del farmacéutico en actividades que proporcionen buena salud y prevengan las enfermedades, concepto ratificado por el Foro de Atención Farmacéutica, cuyo documento de Consenso se publicó en enero del 2008” (24,35). O sea, se refiere a cómo satisfacer las necesidades farmacoterapéuticas de los pacientes, cómo hacer que todas y cada una de las personas que necesiten medicamentos los obtengan con una indicación adecuada, con el mayor efecto beneficioso posible, sin reacciones adversas y con la mejor información.

Los objetivos del ejercicio profesional del farmacéutico en la atención farmacéutica están encaminados a verificar que los pacientes utilizan los medicamentos que necesitan para sus problemas de salud, garantizar la máxima efectividad de los medicamentos y minimizar los riesgos asociados a su utilización.

En la atención farmacéutica la relación fundamental es un intercambio mutuamente beneficioso, en el cual el paciente acepta la autoridad del profesional y éste proporciona al paciente su competencia y compromiso sobre la base de un enfoque sistemático de resolución de problemas, centrando sus esfuerzos en la definición clara de las responsabilidades del profesional en el manejo del tratamiento farmacológico.

Este profesional debe asumir la responsabilidad de (a) garantizar que todo el tratamiento farmacológico del paciente sea el apropiado, el más efectivo posible, el más seguro disponible y de administración suficientemente cómoda según las pautas indicadas; (b) identificar los problemas relacionados con los medicamentos (PRM), los resultados negativos asociados a la medicación (RNM), resolverlos y, en los casos posibles, prevenirlos(36).

El ejercicio de la atención farmacéutica en general, y del seguimiento farmacoterapéutico en particular, ha demostrado que la detección y resolución de los PRM y RNM, con la oportuna intervención de profesional farmacéutico, contribuyen a garantizar el uso racional de los medicamentos y es un camino seguro para cumplir con los principios éticos de beneficencia y no-maleficencia cuando un paciente los utiliza(37).

5. Intervenciones para mejorar la adherencia de los pacientes a los tratamientos y disminuir la práctica de la automedicación

Desde la antigüedad se ha considerado al medicamento como un bien de salud, pero con la conciencia de que su utilización para prevenir, mejorar y curar no produce en ocasiones los resultados esperados. Esto puede deberse al incumplimiento farmacoterapéutico (no adherencia al tratamiento)

por parte del paciente en enfermedades crónicas y agudas; reacciones adversas a medicamentos y errores en la administración, entre otras razones, lo que lleva a su uso irracional y pone en peligro seriamente la relación riesgo-beneficio(37). Por esto, la intervención del farmacéutico es clave en el seguimiento de la farmacoterapia del paciente, tal y como lo avala la Resolución ResAP (2001) adoptada por el Comité Europeo de Ministros(18).

Se considera que existe adherencia a un determinado tratamiento cuando la conducta de una persona respecto de la toma de medicamentos, dieta o estilo de vida coincide con las recomendaciones facultativas. Se considera también como falta de adherencia la utilización de medicamentos en dosis incorrectas, la administración en intervalos no adecuados y cuando el medicamento se toma junto a otro fármaco o alimento que interfiere con la medicación principal(38).

La falta de adherencia al tratamiento farmacoterapéutico, también conocida como incumplimiento, es un problema grave de la sociedad actual. Ello a pesar de que ésta no puede permitirse la pérdida de recursos económicos directos por medicamentos dispensados y que no se utilizan, o indirectos como días de trabajos perdidos por personas enfermas que no han cumplido adecuadamente el tratamiento prescrito(39).

En términos sanitarios, se prefiere utilizar el término “adherencia”, ya que define de forma más objetiva “la coincidencia del comportamiento de un paciente en relación con el tratamiento que le han indicado los profesionales responsables de la salud” y refleja una relación de colaboración en la cual el paciente es responsable de sus propias decisiones(40).

Los pacientes con enfermedades crónicas o que requieren tratamientos farmacológicos prolongados –como el VIH-SIDA– constituyen los principales focos de atención en el trabajo sanitario que permita garantizar una correcta adherencia al tratamiento. En las enfermedades crónicas se estima que, para obtener resultados terapéuticos satisfactorios, los grados

de adherencia deben ser superiores al 80%, mientras que para los pacientes VIH-SIDA se requieren niveles superiores al 95%(40).

En la 51ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, celebrada en Tel Aviv en 1999, se emitió una declaración sobre las relaciones laborales entre médicos y farmacéuticos que en uno de sus párrafos dice textualmente: “Los médicos y los farmacéuticos tienen responsabilidades complementarias y cooperativas para lograr el objetivo de proporcionar una terapia medicinal óptima. Esto necesita comunicación, respeto, confianza y reconocimiento mutuo de la competencia profesional de cada uno. Cuando atiende pacientes, el médico se puede centrar en el objetivo de la terapia, los riesgos y beneficios y los efectos secundarios. Por otro lado, el farmacéutico se puede centrar en el uso correcto, adherencia al tratamiento, dosificación, información sobre precauciones y almacenamiento”(39).

En el actual estado de desarrollo que la medicina ofrece en estos días a profesionales y pacientes, los medicamentos son productos capaces de prevenir, curar y/o mejorar numerosas enfermedades, sus síntomas y sus consecuencias; también hoy es evidente que su consumo y utilización no es siempre inocuo y a veces también presentan problemas de efectividad y seguridad, lo cual hace necesario su vigilancia y el desarrollo de acciones para favorecer la adherencia del paciente a la farmacoterapia. Esto obliga a los profesionales sanitarios en general, y a los médicos y farmacéuticos en particular, a tomar sus decisiones clínicas influenciados por una fuerte perspectiva ética. Ello presupone que la actuación profesional como clínicos y las posibles consecuencias para la salud del paciente están condicionadas en todo momento por los valores éticos y morales de cada profesión.

El cumplimiento del tratamiento fue considerado por Cipolle, Strand y Morley como una de las siete categorías taxonómicas de PRM, agrupadas en cuatro supracategorías: indicación, efectividad, seguridad y cumplimiento, relacionada ésta con el incumplimiento terapéutico cuando se dan circunstancias tales como: (a) el cumplimiento terapéutico origina

una meta terapéutica no satisfecha o (b) si el medicamento que no cumple se tomara de forma adecuada, tendría indicación adecuada, y además sería efectivo y seguro(24).

Por tanto, si un medicamento se incumple y no causa problemas no se clasifica como PRM. Pero si el paciente no lo toma porque no le hace ningún efecto, el problema no es de incumplimiento, sino de efectividad, y si no lo utiliza porque le produce efectos adversos, el problema se clasificará como de inseguridad y nunca como de incumplimiento. Esta clasificación distingue entre los problemas producidos por los medicamentos como entidades químicas y los que están motivados por la actitud del paciente.

También introduce una diferencia cualitativa entre lo que significa incumplimiento para el médico y para el farmacéutico. De esta forma, mientras que para un médico un paciente incumplidor es todo aquel que no usa el medicamento como se le ha prescrito, para un farmacéutico este concepto sirve para definir únicamente al paciente que no usa los medicamentos como se pretendía, pero si lo hiciera de forma adecuada alcanzaría las metas terapéuticas. Esta diferencia no sólo complementa la labor del médico, sino que sitúa al farmacéutico en un nivel paralelo al de otros profesionales de la salud, en beneficio del paciente.

Esta clasificación como séptimo PRM tiene además la ventaja de poder describir y definir la actitud del paciente hacia los medicamentos, algo muy importante en esta época, debido a que, con frecuencia, los profesionales de la salud no entienden la compleja relación del paciente con la enfermedad y la influencia de sus expectativas, sus creencias y su entorno social(24).

Según Cipolle y cols., las causas más frecuentes de no adherencia del paciente a la farmacoterapia están asociadas a los siguientes eventos(25):

- El paciente no entiende las instrucciones.
- El paciente prefiere no tomar el medicamento.
- El paciente olvida tomar el medicamento.
- El medicamento es demasiado caro para el paciente.

- El paciente es incapaz de autoadministrarse el medicamento.
- El paciente no encuentra el medicamento en el mercado.

El farmacéutico debe ser capaz de evaluar la actitud del paciente hacia su farmacoterapia y por ende su participación en la toma de decisiones sobre su salud, con el fin de adecuar la intervención de forma que contribuya a su adherencia a los medicamentos prescritos.

Otra situación que requiere intervención farmacéutica es la automedicación. Si bien el principio ético de la autonomía se refiere al derecho del individuo a la autodeterminación, incluyendo su derecho a elegir o rehusar tratamientos, el farmacéutico, entendiendo cómo se satisfacen las necesidades farmacoterapéuticas de los pacientes, comprenderá mucho mejor la información que un paciente necesita sobre sus medicamentos o los cuestionamientos que implica la automedicación.

Los medicamentos son utilizados de forma masiva, tanto por los médicos como por la población, en aquellas regiones del mundo donde se ha alcanzado accesibilidad a los mismos. Es un bien de consumo no sólo costoso sino peligroso; su uso irracional y excesivo es una práctica extendida, con independencia del poder adquisitivo de los individuos.

Muchos sectores de la población han comenzado a comprender el valor de los estilos de vida saludables, tales como hábitos alimentarios e higiénicos, práctica de ejercicios, no consumo de alcohol y tabaco y el control del estrés, todos muy importantes para la salud individual y colectiva. Sus cambios positivos están relacionados también con acciones sociales como la solidaridad, la preocupación por el entorno ambiental y la erradicación de la pobreza.

A pesar de lo anterior, se sigue sobrevalorando el efecto de la medicina moderna atribuida al uso de medicamentos y no se comprende el bienestar y la calidad de vida sin analgésicos, antiinflamatorios, antiácidos, entre otros, con independencia de su efecto “silencioso”, que no aparece en las estadísticas de morbilidad y mortalidad.

La automedicación puede ser considerada la forma más común de autocuidado de salud y se define como la utilización de medicamentos sin prescripción profesional y por iniciativa propia de los individuos(41). Una concepción más abarcadora la considera como la forma más común de consumo de un producto farmacéutico con el fin de tratar o aliviar síntomas o enfermedades o evitarlas, independientemente de la prescripción profesional, utilizando medicamentos de origen industrial o remedios caseros(41,42).

Los individuos practican la automedicación de diversas maneras: adquisición de medicamentos sin receta médica; utilización de medicamentos de otros miembros de la familia, prescritos o no; reutilización de medicamentos prescritos anteriormente; modificación de la dosificación o del período de tiempo de los tratamientos indicados por el médico, entre otras(41-43).

El farmacéutico debe asegurar que el paciente reciba una farmacoterapia efectiva. El mayor reto para el farmacéutico es asegurar que cada paciente reciba este nivel de atención, independientemente de las barreras ambientales, profesionales e ideológicas.

La expansión de la automedicación y su impacto sobre los sistemas de salud están determinados por factores tales como: el aumento del número de medicamentos que no requieren prescripción médica; la disminución de la educación directa al paciente relacionada con los medicamentos, debido al desarrollo de nuevas tecnologías y sistemas de información; la explosión de publicaciones relacionadas con la salud; la influencia del mercado de la industria farmacéutica; los intereses de reducción de gasto en salud, así como la tendencia de la población de no solicitar asistencia médica para el tratamiento de trastornos menores(44,45).

6. Consideraciones finales

El farmacéutico, como profesional sanitario, tiene una responsabilidad directa con la vida humana y la salud, así como la obligación moral de

promover el bienestar del paciente, protegerlo de posibles daños y respetar sus derechos para la autodeterminación.

Por otra parte, en el diálogo con el paciente debe proyectar una actitud empática; debe ser atento, solidario, humano y, además, destacar el significado de la palabra “comprensión”.

Referencias

1. Simón P, Barrio IM. Un marco histórico para una nueva disciplina: la bioética. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 583-597.
2. Henriques RD, Fernández E. Responsabilidades bioéticas en la Atención Farmacéutica. *Rev Cub Far* 2009, Ene-Mar; 43(1): 1-2. Sitio en Internet. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol43_1_09/far01109.htm
3. Fábregas S, Vélez A. La ética de una profesión sanitaria en transformación: la farmacia. *Interior OPS* Cap. 6 1997:103-114.
4. Lolas F. *Más allá del cuerpo: la construcción narrativa de la salud*. Santiago de Chile: Editorial Andrés Bello; 1997.
5. Lolas F. Ética de la publicación médica: legalidad y legitimidad. *Acta Bioethica* 2000; 6(2): 283-291.
6. Lolas F. El desafío bioético de la equidad: su relevancia en salud pública. *Revista Española de Salud Pública* 2001; 75(3): 187-192.
7. Lolas F. *Bioética. El diálogo moral en las ciencias de la vida*. Santiago de Chile: Editorial Universitaria; 1998.
8. Stevenson C. *Ética y lenguaje*. Buenos Aires: Paidós, 1971: XIII.
9. Lolas F. Información, comunicación y equidad: dilemas en el ámbito sanitario. *Rev Panam Salud Pública* 2002; 11(5-6): 430-434.
10. Fernández E, Hernández L, Licea M E, Cuba MM, Hernández L, Sedeño C. Logros del servicio de información de medicamentos en Cuba. *Rev. O.F.I.L.* 2000; 1(1): 31-38.
11. López J, Aparisi A. La intervención de farmacéuticos y enfermeros en la prescripción: una aproximación ético-legal. *DS* 2006 Jul-Dic; 14(2): 169-204.

12. Gracia D. La relación clínica. *Rev Clin Esp* 1992; 191(2).
13. Gafo J. *Ética y legislación en enfermería*. Madrid: Editorial Universitas SA; 1994.
14. Voltero L.D. The code of ethics for pharmacist. *Am. J. Health-Sys Pharm* 1995; 52: 2096.
15. Fernández E. Valoraciones éticas en la práctica farmacéutica. *Boletín Farmacéutico de la Asociación Farmacéutica Dominicana Inc.* 2007 Ene-Mar; 3: 12. Sitio en Internet. Disponible en URL:<http://www.cqfperu.org/revista/boletines/BolAFD200701.pdf>
16. Frondizi R. ¿Qué son los valores? En: Acosta Sariego JR. (comp.) *Módulo de Fundamentación de Bioética. Selección de Lecturas*. Diplomado en Bioética. La Habana: Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana; 2000.
17. Cortes españolas. Ley 16/1997, de 25 de abril, de regulación de servicio de las Oficinas de Farmacia. *BOE* 1997; 100: 13450-13452.
18. Resolución ReAP (2001) relativa al papel del farmacéutico en el marco de la seguridad de la salud. *Pharm Care Esp* 2001; 3: 216-222.
19. Baixauli Fernández VJ, Salar Ibáñez L, Barbero González A. Demanda de información en la Farmacia Comunitaria. *Pharm Care Esp* 2004; 6(3): 136-144.
20. Machuca M. Del seguimiento farmacoterapéutico a la dispensación activa. *Pharm Care Esp* 2004; 6(2): 79-81.
21. Faus MJ, Fernández Llimós F, Machuca M. Seguimiento farmacoterapéutico. En: Herrera J. *Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica*. Madrid: Elsevier; 2003: 451-470.
22. Machuca M. Calidad en servicios farmacéuticos ambulatorios. Curso pre-Congreso. *XII Congreso Internacional de O.F.I.L.* Cartagena, Colombia: junio 2006.
23. Acosta JR, (ed.) *Bioética desde una perspectiva cubana*. La Habana: Centro Félix Varela; 1997.
24. Machuca M. *Seguimiento farmacoterapéutico*. Madrid: Ediciones Mayo, S.A.; 2008.
25. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical Care Practice. The Clinician's Guide*. Second Edition. New York: McGraw-Hill; 2004: 67-90.

26. Husted GL, Husted JH. *Ethical decision making in nursing and health care*. Third Ed. New York: Springer; 2001.
27. Brodie DC. *The challenge to pharmacy in times of change. Report of the Commission on Pharmaceutical Services to Ambulant Patients by Hospital and Related Facilities*. Pt6. Washington DC: American Pharmaceutical Association and American Society of Hospital Pharmacists; 1966.
28. Mikeal RL, Brown TP, Lazarus HL, Vinson MC. Quality of pharmaceutical care in hospitals. *Am J Hosp Pharm* 1975; 32: 567-574.
29. Brodie DC, Parish PA, Poston YW. Societal needs for drugs and drugs-related services. *Am J Pharm Educ* 1980; 44: 276-278.
30. Carvalho Garbi MR, Oliverira M. Atenção farmacêutica e a promoção do uso racional de medicamentos em idosos. Cap. 9. En: Carvalho Garbi Novaes MR (organizadora). *Assistência Farmacêutica ao idoso. Uma abordagem multiprofissional*. Brazil: Thesaurus Editora de Brasília Ltda; 2007: 155-165.
31. Hepler CD. The third wave in pharmaceutical education and the clinical movement. *Am J Pharm Ed* 1987; 51: 369-385.
32. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in Pharmaceutical Care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 533-543.
33. Fernández-Llimós F, Tuneu L, Baena M, García-Delgado A, Faus MJ. Morbidity and mortality associated with pharmacotherapy. Evolution and current concept of drug-related problems. *Curr Pharm Desing* 2004; 10: 3947-3967.
34. OMS. Informe de la reunión de la OMS en Tokio, Japón, 1993. El papel del farmacéutico en el sistema de atención de la salud. *Pharm Care Esp* 1999; 1: 207-211.
35. Foro de Atención farmacéutica. *Documento de Consenso*. Sitio en Internet. Disponible en: www.portalfarma.com
36. Comité de Consenso. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la medicación (RNM). *Ars Pharm* 2007; 48 (1): 5-17.
37. Sedeño C, Fernández E. Atención farmacéutica: ejercicio del profesional que contribuye al uso racional de los medicamentos en la sociedad. *Academia* 2003; 3(1): 15-17.

38. Oliveira M, Ribeiro E, de Rezende A, Carvalho Garbi MR, Mendoça E. O paciente idoso e a adesão a tratamentos Cap. 13. En: Carvalho Garbi Novaes MR (organizadora). *Assistência Farmacêutica ao idoso. Uma abordagem multiprofissional*. Brazil: Thesaurus Editora de Brasília Ltda.; 2007: 207-219.
39. Sedeño C, Cue M. Actuación del profesional farmacéutico para mejorar la adherencia de los pacientes en sus tratamientos farmacoterapéuticos. *Rev Cub Farm* 2008; 42(2). Sitio en Internet. Disponible en URL: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152008000200001&lng=es&nrm=iso
40. Bonafont i Pujol X, Costa i Pagès J. Adherència al tractament farmacològic. *Butlletí d'informació Terapèutica* 2004; 16(3): 9-14.
41. Loyola Filho AI, Lima-Costa MF, Uchoa E. Bambuí Project: a qualitative approach to self medication. *Cad Saúde Pública* 2004; 20(6): 1661-1669.
42. Loyola Filho AI, Uchoa E, Guerra HL. Prevalência e fatores associados à automedicação: resultados do projeto Bambuí. *Rev Saúde Pública* 2002; 36(1): 55-62.
43. Chui WK, Li SC. Advice-giving on self-medication: perspectives of community pharmacists and consumers in Singapore. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30: 225-231.
44. Amoako EP, Campbell LN, Malone LK. Self-medication with over-the-counter drugs among elderly adults. *J Geront Nurs* 2003; 29(8): 10-15.
45. International Pharmaceutical Federation. *Statement of principle self-care including self-medication. The professional role of the pharmacists*. Sitio en Internet. Disponible en URL: <http://www.fip.org/www2/statements/index.php>

Formación ética del farmacéutico

*Adriana Patricia Acuña Johnson, María Rita Carvalho Garbi
Novaes*

*Enseñar no es transferir conocimientos, sino
desarrollar las posibilidades para su producción.*

Paulo Freire

1. Introducción

Como toda actividad humana, el quehacer de los profesionales que constituyen el grupo humano del área de salud se encuentra enfrentado a una serie de conflictos de índole ético que deben ser advertidos, analizados y solucionados para beneficio de los pacientes y de la sociedad en general.

En este sentido, el sistema de educación superior y particularmente las universidades juegan un rol fundamental en cuanto a su compromiso con la formación de sus estudiantes, cuya responsabilidad no se limita a aspectos específicos y propios de una profesión. La formación ética y valórica representa un tema importante en la educación farmacéutica y, por lo mismo, la enseñanza no puede afincarse exclusivamente en el paradigma educativo de las competencias. Los diversos cambios que nuestra sociedad ha enfrentado con mayor celeridad a partir de las últimas dos décadas del pasado siglo han determinado que una de las necesidades más urgentes de abordar en el proceso formativo de estudiantes y profesionales sea el logro de competencias para responder a los conflictos éticos de la vida profesional y para la toma de decisiones política y éticamente consistentes. Estas competencias deben formar parte de los perfiles de egreso y, por lo tanto, estar integradas a los programas de formación.

Un dilema ético es aquel que compete a la naturaleza moral: cómo evitar hacer daño, cómo valorar las consecuencias de una medida y lograr lo mejor para la mayoría de las personas involucradas. Las decisiones en el ámbito ético se fundan en acciones pensadas y juzgadas a la luz de principios y valores que involucran el cuestionamiento crítico, la argumentación y la confrontación de posiciones.

El farmacéutico, como profesional del equipo de salud, no está ajeno a estos dilemas. Su responsabilidad en la promoción de la salud está explicitada en políticas públicas, fundamentalmente centradas en el acceso con equidad a medicamentos eficaces y de calidad y en su uso racional, donde los beneficios superen ampliamente los riesgos y los costos. La investigación en salud, por otra parte, es también un ámbito desde el cual el farmacéutico adquiere preponderancia. A modo de ejemplo, sólo a través de la Unidad de Farmacia de un hospital es posible explorar problemas de los servicios de salud, actuando como unidad de apoyo, como objeto de investigación o como centro conductor de las mismas, con carácter de investigación básica, experimental, clínica, operacional, epidemiológica, gestión y evaluación de los servicios, entre otras. La investigación clínica en particular, por el hecho de involucrar a seres humanos, debe contar con protocolos aprobados por el Comité de Ética en Investigación de la institución.

En este capítulo se analiza la función que debe jugar hoy la educación superior en la formación ética del individuo, en especial del farmacéutico, a lo largo de su proceso de aprendizaje, es decir, en pre y posgrado, considerando la responsabilidad que le compete en el equipo de salud en la prevención, mantenimiento y mejoramiento de la calidad de vida de la población.

2. Las universidades y la formación de profesionales

La formación del farmacéutico se ha realizado desde sus orígenes en las universidades. Éstas, en cuanto instituciones de educación superior, en el

nuevo escenario derivado de los cambios sociales y económicos ocurridos especialmente en las últimas dos décadas del pasado siglo, enfrentan hoy la necesidad urgente de resolver algunos temas propios de su misión.

En el marco de su contribución al avance de la sociedad a la cual sirven, en la búsqueda, generación y difusión del conocimiento, pero también en el estudio y establecimiento de valores, las universidades se han visto forzadas a recapitular respecto del modo que históricamente han llevado a cabo su misión. Surgen temas sobre pertinencia de los planes de estudio, empleabilidad de los egresados y formación basada en competencias, conocimientos e ideales. Desde el punto de vista de sus programas académicos, la tarea ha pasado a ser cómo generar currículos que respondan a un concepto de aprendizaje a lo largo de la vida y que, a la vez, representen con realidad las necesidades de un mundo que hoy requiere currículos dinámicos, modernos, livianos y cimentados en una formación basada en destrezas, habilidades y valores y no sólo en conocimientos, con los cuales el fin de una etapa se corresponda con el inicio de la siguiente.

UNESCO fue uno de los primeros organismos en señalar la importancia de generar currículos con objetivos educacionales permanentes y contruidos sobre una base ética, con valores perdurables(1). Como resultado, las nuevas tendencias educacionales reconocen en el estudiante el centro del proceso de enseñanza-aprendizaje y, de acuerdo con ello, los programas educativos deben contribuir a su crecimiento y desarrollo como profesional y como persona.

3. La formación del farmacéutico

El nuevo enfoque profesional centrado en el paciente, los avances tecnológicos, el desarrollo de la biotecnología y la ingeniería genética y, como consecuencia, el aumento del arsenal farmacológico, sumados a la apertura de fronteras, han determinado un replanteamiento en la formación del farmacéutico con relación a su ejercicio profesional. Su quehacer tradicional en el suministro de medicamentos, como administrador y abastecedor

de insumos, ha sido reemplazado por un papel activo en relación con los medicamentos y su acción en el paciente, formando parte de grupos multidisciplinarios y siendo corresponsable de las farmacoterapias. En la actualidad, se identifica al farmacéutico como un experto en medicamentos para el tratamiento de las enfermedades y en la promoción de salud, desde el desarrollo del medicamento hasta su beneficio final para el individuo y la sociedad en general. En otras palabras, el farmacéutico es capaz de consolidar su sólida formación científica con la integración práctica de los conocimientos(1,2).

De acuerdo con lo señalado, las actividades de formación inicial o de pregrado, de educación continua, de posgrado y de especialización y de investigación deben atender las necesidades de la sociedad, favoreciendo la armonización entre las políticas públicas de las áreas de educación y salud, de modo que se promueva la formación de profesionales con un perfil ético y con competencias compatibles con las necesidades de salud del país.

En el ámbito del ejercicio profesional y, en particular, del directamente relacionado con el paciente, no sólo a las universidades como centros formadores corresponde promover, participar y apoyar las acciones de educación permanente, enseñanza e investigación en las más diversas actividades logísticas, técnicas y clínicas, con la participación de farmacéuticos, otros profesionales y también estudiantes. Un ejemplo lo constituyen las Unidades de Farmacia de los centros hospitalarios, desde las cuales se establecen las acciones correspondientes, de acuerdo con el planeamiento, los objetivos administrativos y los recursos humanos, estructurales y financieros del servicio y del sistema de salud del país, generando la información y el conocimiento que permite mejorar las prácticas y los procesos de utilización de medicamentos.

La participación activa y cada vez más numerosa de profesionales farmacéuticos en situaciones como las descritas requiere que los currículos de pregrado, los programas de formación continua, de posgrado y de especialización consideren no sólo la mirada introspectiva desde la perspectiva

académica, sino también las recomendaciones de los consejos profesionales y asociaciones internacionales de Farmacia.

La Federación Internacional Farmacéutica (FIP) reconoce que la dispensación de medicamentos bajo prescripción es parte vital de los servicios farmacéuticos⁴. Destaca que es igualmente importante el consejo a otros profesionales de la salud sobre el uso seguro y racional de fármacos para alcanzar los máximos beneficios terapéuticos. El consejo a los pacientes sobre el uso efectivo de los medicamentos surge como un nuevo elemento en la formación profesional y, además, se imponen demandas éticas a la profesión que deben ser afianzadas tanto por la legislación como por cambios en la educación de pregrado y en la educación continua. Se espera que el farmacéutico recién licenciado tenga suficientes conocimientos y habilidades para comenzar el ejercicio de la profesión de forma competente en los diversos ámbitos de desempeño, incluidos la farmacia comunitaria, hospitalaria e industrial. Respecto de la educación continua, se entiende que debe ser un compromiso de por vida para cada farmacéutico(1,2).

Estos principios, propios de la formación del farmacéutico, son compartidos también por otros organismos y agrupaciones internacionales, como la OPS/OMS y la Conferencia Panamericana de Educación Farmacéutica, la Asociación Europea de Facultades de Farmacia (EAFP), el ente coordinador de Unidades Académicas de Farmacia y Bioquímica de Argentina, Brasil, Paraguay y Uruguay (ECUAFyB) y la Conferencia Hispanoamericana de Facultades de Farmacia (COHIFFA)(3). Particularmente, la OMS se refirió en detalle al papel del farmacéutico en el sistema de salud(4) y, posteriormente, en su informe del grupo consultivo sobre la Preparación del Farmacéutico del Futuro(5), identificó siete competencias, señaladas como las siete estrellas del profesional farmacéutico que deberían ser consideradas como las características mínimas y esenciales para su desempeño en los sistemas de salud a nivel mundial: proporcionar el cuidado profesional

⁴ La primera reunión se realizó en 1990 en Miami, Florida, y en 2008 se realizó su sexta versión en Montevideo, Uruguay.

requerido, tomar decisiones apropiadas y ser un comunicador, un líder, un gestor, un estudiante de por vida y un educador. Del mismo modo, la OPS realizó una propuesta de plan básico de educación farmacéutica en la que también se hace referencia a los aspectos mencionados(6).

Con algunas diferencias de orden menor, un perfil de egreso para el farmacéutico, compartido por escuelas de Farmacia y/o Química y Farmacia, es el siguiente: “Profesional de la salud que posee sólidos conocimientos en ciencias químicas, biológicas y farmacéuticas, experto en medicamentos y compuestos biológicamente activos, a quien corresponde liderar todas las acciones relacionadas con estas sustancias, especialmente las dirigidas a promover el uso racional de medicamentos, el fomento de la salud pública y el mejoramiento de la calidad de vida de las personas”(7). Sin embargo, esta definición se refiere a aspectos técnicos relacionados con el conocimiento pero no destaca los relacionados con competencias o habilidades para la vida⁵, que se adquieren en forma gradual a lo largo de un proceso educativo y que es necesario explicitarlas.

3.1. Metodologías tradicionales e innovadoras de enseñanza-aprendizaje

En los métodos tradicionales de aprendizaje, la educación de profesionales de salud fue desarrollada habitualmente mediante clases magistrales, en las cuales se reunían en un mismo ambiente muchos alumnos y profesores calificados, con transmisión pasiva de los conocimientos. En otras palabras, una docencia centrada en el profesor(8-10). Sin embargo, este método no interpretaba ni atendía plenamente la formación del profesional que la sociedad necesitaba.

A partir de un concepto de enseñanza-aprendizaje centrado en el estudiante, la misión de las instituciones de educación superior es generar un espa-

⁵ Conjunto de conocimientos, habilidades, actitudes y valores que debe reunir un titulado para enfrentar y satisfacer, en un contexto social, los requerimientos y desafíos de la vida diaria, a través de comportamientos adaptables y positivos.

cio que propicie el aprendizaje permanente y la formación de profesionales calificados, autónomos, responsables y prospectivos, ciudadanos que participen activamente en la sociedad, que promuevan, generen y difundan conocimientos por medio de la investigación, capaces de comprender, interpretar, preservar, reforzar, fomentar y difundir las culturas nacionales y regionales, internacionales e históricas, que contribuyan a proteger y consolidar los valores de la sociedad y que cumplan una función ética(1,10).

Diversos proyectos de innovación curricular y mejoramiento de la calidad de la educación superior se llevan a cabo en distintos países, y se elaboran propuestas de modificación en las directrices curriculares, tal y como está ocurriendo en Brasil(11) y Chile(12) para carreras eminentemente profesionalizantes como Medicina, Enfermería, Obstetricia, Odontología y Farmacia, por nombrar sólo las relacionadas con salud. La introducción de nuevas metodologías de enseñanza-aprendizaje y la capacitación de académicos en su aplicación y evaluación son algunas de las innovaciones que en materia de educación superior se están realizando con éxito.

Medicina ha sido pionera en estas nuevas tendencias, priorizando metodologías activas de enseñanza-aprendizaje, con integración entre los ciclos básico y clínico (integración vertical) y la realización de actividades vinculadas con la práctica profesional (integración horizontal)(9,10). Este modelo innovador ofrece la posibilidad del llamado “aprendizaje activo”, en el cual el estudiante aprende en la medida en que transforma el objeto del conocimiento, con un enfoque interdisciplinario, aplicando métodos propios de la investigación científica y de trabajo en grupos pequeños, e incorporando concepciones de una enseñanza crítica y reflexiva(9,10,13).

En la enseñanza activa destaca la integración del contenido de distintas disciplinas con el objeto de estudio, el cual se define a partir de un problema concreto y socialmente relevante para el ejercicio profesional, es decir, el currículo se estructura sobre la base de los problemas actuales y característicos de una profesión, integrándose la dimensión académica y la social(13,14).

En el área farmacéutica, el modelo enseñanza-aprendizaje mediante problemas de la práctica profesional también ha sido introducido en universidades europeas y norteamericanas, y algunas universidades latinoamericanas lo han desarrollado por más de veinticinco años, como es el caso de la Licenciatura en Farmacia de la Universidad Autónoma Metropolitana de Xochimilco, México, que emplea el método modular denominado “Enseñanza-aprendizaje mediante objetos de transformación”(15). Este método propuso la integración de docencia, investigación y servicio como mecanismo para abordar los problemas concretos y favorecer la articulación de contenidos, metodologías y formas de razonamiento procedentes de distintos ámbitos de la ciencia (interdisciplinariedad).

En Chile, a través del Programa de Mejoramiento de la Calidad de la Educación Superior (MECESUP), seis de las nueve carreras de Química y Farmacia del país se encuentran en etapa de implementación de una nueva estructura curricular basada en competencias. Este proyecto, además de identificar las competencias requeridas para el ejercicio farmacéutico y de replantear el perfil de egreso para el estudiante, ha contado con el apoyo y opinión externa de empleadores, pares, académicos y estudiantes, y considera la capacitación docente en nuevas metodologías de información, comunicación y evaluación, entre otros aspectos de importancia para el logro de los objetivos de formación(16).

3.2. Enseñanza de la bioética en Farmacia: importancia y antecedentes históricos

La ética, más allá de constituir una competencia de saber, se considera un comportamiento, una actitud, una competencia del ser. Tanto académicos como estudiantes deben aspirar a un ser éticos en el amplio sentido de la palabra, es decir, en cuanto a conocimientos, actitudes y destrezas(17).

En situaciones reales, la forma de abordar problemas de índole moral y ético se realiza con el respaldo, muchas veces insuficiente, de apenas un código de ética profesional que determina lo que es permitido hacer.

Con frecuencia se observa flexibilidad en la aplicación de ciertas normas, aun cuando éstas son claramente conocidas, lo mismo que las leyes que las sustentan y las acciones punitivas que derivan de su incumplimiento(13,14,18-21).

La bioética corrobora la necesidad de trascendencia de los lineamientos deontológicos y legales, apoyados en la moralidad, para fortalecer la reflexión ética vinculada con la dimensión biopsicosocial del individuo(18,19).

La discusión sobre dilemas éticos y morales puede ser un buen recurso metodológico para promover la educación moral en general y la bioética en particular. El farmacéutico que la sociedad necesita debe tener sólida formación y entrenamiento ético y humanista en los diferentes niveles de atención en salud.

Es un hecho que del quehacer cotidiano surgen numerosas cuestiones de carácter ético y moral que deben ser resueltas. La mayoría no plantea dificultades relevantes y a menudo son abordadas sin mayor reflexión; sin embargo, la relación entre moral y moral profesional ha concitado la mayor atención académica, porque esta última cuenta con principios propios y específicos que, en ciertos casos, entran en conflicto con la moralidad comúnmente entendida(21-23). Desde hace algunas décadas, los aspectos morales ligados al ejercicio profesional atraen el interés de especialistas en filosofía ética, entendiéndose por “moral profesional” el conjunto de reglas y principios morales que se aplican a una actividad u ocupación humana y que definen, entre otras, las obligaciones de quienes participan en esa actividad y que surgen según la función o papel desempeñado o de la posición que la persona asume voluntariamente al desarrollar esas tareas(21,22,24-26).

En la actualidad, una formación con base moral y ética constituye parte importante de las competencias del profesional de la salud, incluido el farmacéutico. Un objetivo importante es proporcionar elementos de juicio a los futuros profesionales para que comprendan los debates bioéticos de

acuerdo con la realidad social de su país(18,27-29). Un buen recurso para la resolución de dilemas morales es promover la discusión, favoreciendo la argumentación razonada y razonable en el terreno de valores, actitudes y conducta(24).

Las innovaciones metodológicas y curriculares sugieren no sólo un cambio en el proceso de aprendizaje, sino también la imperativa inserción de la ética a lo largo del proceso formativo, no como tradicionalmente se ha realizado. Una forma de lograr este objetivo es promover en el estudiante la lectura del imaginario social circunscrito en temas relativos al tratamiento de enfermedades y terapias disponibles, de manera de contar con un profesional inmerso en el contexto de la enfermedad(19,30).

Frente a esta realidad, tanto la práctica como la enseñanza de la carrera de Farmacia deben ser integrales, en el sentido de concebir al hombre inserto plenamente en la sociedad en la que le corresponde desenvolverse. Para ello, es necesario implementar nuevas estrategias pedagógicas destinadas a enfocar los problemas de manera global, evitando caer en la fragmentación y parcelación de los contenidos(27).

El perfil de enseñanza de la bioética que se propone para la formación del farmacéutico debe responder al principio de que respetar no es sinónimo de compartir y que el respeto por el otro es condición *sine qua non* de la vida democrática(24,26,27).

Códigos de ética de los farmacéuticos

Diversos dilemas y debates que han surgido en torno a temas como la clonación humana, la manipulación genética, el uso de células de origen incierto en investigación, la investigación clínica, especialmente en los países en desarrollo, la venta de medicamentos sin prescripción médica, las patentes farmacéuticas y la falsificación de medicamentos, la calidad como valor ético, pacientes terminales y eutanasia, por nombrar sólo algunos, hacen necesario disponer de información adecuada y actualizada y de códigos de ética que regulen u orienten el quehacer profesional.

En su ejercicio profesional, la actitud del farmacéutico deberá identificarse con la búsqueda de la excelencia en la práctica individual, esto es, alcanzar los valores éticos y profesionales que exceden al cumplimiento de las normas legales vigentes(31). Muchos de los códigos éticos o tratados de deontología farmacéutica dan cuenta de los deberes y responsabilidades del farmacéutico. Si bien el primer código ético es el Juramento de Hipócrates, la Carta Magna de la Farmacia, dictada por Federico II en 1241, que dispuso la separación oficial entre Medicina y Farmacia, contendría las primeras normas éticas para el profesional farmacéutico.

Hoy, los cambios profesionales y los avances científicos y tecnológicos producidos en las últimas décadas del pasado siglo han llevado a los profesionales farmacéuticos de distintas latitudes a disponer de sus propios códigos de ética que, en general, no difieren entre sí.

Estados Unidos fue el primer país que contó con códigos de ética farmacéutica, siendo el Colegio de Farmacéuticos de Filadelfia el primero que redactó uno en 1848, constituyendo el modelo para la redacción del Código de Ética que la Asociación Farmacéutica Americana suscribió en 1852 y que modificó en 1922 para ser revisado nuevamente en 1952, 1969, 1971, 1981 y 1994(31).

Del mismo modo, la Asamblea de la Federación Farmacéutica Internacional aprobó en 1958 un Código Deontológico que posteriormente revisó en 1960.

En 1966, la Agrupación Farmacéutica de la Comunidad Económica Europea aprobó también un Código Deontológico y en 1984 la Asamblea de la Federación Farmacéutica Internacional, realizada en Budapest, propuso los principios básicos de un Código de Ética Farmacéutica considerando los importantes cambios experimentados por la Farmacia en los últimos treinta años. Dichos principios fueron oficialmente adoptados en la Asamblea de Sydney de 1989 y modificados en la Asamblea de Vancouver de 1997(32).

El Consejo de la Federación Farmacéutica Internacional, por su parte, ha declarado públicamente los principios base de roles y responsabilidades de los farmacéuticos. Estos principios, basados en obligaciones morales y valores, se establecieron para que las organizaciones farmacéuticas, a través de sus respectivos códigos de ética, orientaran a los farmacéuticos en sus relaciones con los pacientes, con otros profesionales de la salud y con la sociedad en general(33). Los farmacéuticos deben actuar con justicia y equidad en la asignación de los recursos disponibles para la salud y los principios que sustentan su práctica profesional son los siguientes:

- Su principal responsabilidad es el bienestar del individuo.
- Mostrar la misma dedicación a todos los individuos.
- Respetar el derecho del individuo a la libertad de elección del tratamiento.
- Respetar y proteger el derecho del individuo a la confidencialidad.
- Cooperar con los colegas y otros profesionales, y respetar sus valores y habilidades.
- Actuar con honestidad e integridad en las relaciones profesionales.
- Estar al servicio de las necesidades del individuo, la comunidad y la sociedad.
- Mantener y desarrollar conocimientos y habilidades profesionales.
- Asegurar la continuidad de la atención de los pacientes en caso de disputas laborales, clausura de la farmacia o conflictos de creencias morales personales.

Asimismo, la Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación Española (ANECA) en su “Libro Blanco de Farmacia”, aprobado en Luxemburgo en 1990, recomienda a las asociaciones farmacéuticas de los diferentes países la elaboración de un Código Deontológico Nacional(34).

En 1998, la Sociedad Española de Farmacéuticos Hospitalarios (SEFH), a través de la Comisión de Bioética, elaboró el primer Código de Ética Farmacéutica, que recoge los principios básicos que deben guiar el com-

portamiento del farmacéutico(31). Este Código, al igual que el anterior, también reconoce tres ámbitos de competencia del farmacéutico: relación con el paciente, con los profesionales sanitarios y con la sociedad. Frente al paciente, su primera responsabilidad es procurar su bienestar, promoviendo su derecho a tratamientos terapéuticos eficaces y seguros, facilitando el correcto cumplimiento terapéutico, proporcionando una información veraz y adecuada, y anteponiendo su beneficio a sus legítimos intereses personales, profesionales o comerciales. Asimismo, destaca que el farmacéutico debe respetar la autonomía y dignidad del paciente, proteger su derecho a la confidencialidad de sus datos y establecer con él una comunicación personalizada que humanice y facilite el acto profesional.

En cuanto a la relación con otros profesionales de la salud, identifica al farmacéutico cooperando con sus propios colegas y con los otros profesionales sanitarios, actuando con honestidad e integridad en sus relaciones profesionales, manteniéndose actualizado en lo que respecta a su competencia profesional, evitando prácticas, comportamientos o condiciones de trabajo que puedan perjudicar su independencia, objetividad o juicio profesional, y respetando la competencia de sus colegas y de otros profesionales sanitarios, aun cuando las creencias y valores de éstos sean diferentes de los propios.

En su relación con la sociedad, reconoce el papel que compete al farmacéutico en la promoción del estado de salud de la población, procurando la distribución de los recursos con equidad, aplicando criterios objetivos y públicos. Un tema importante es el referido al cumplimiento de disposiciones legales y regulaciones normativas; sin embargo, el documento indica que podrán ser modificadas si ello contribuye a un mayor beneficio para los pacientes, aplicando fundamentos técnicos. Frente a su responsabilidad y libertad personal, se reconoce su derecho a la objeción de conciencia, asegurando que ningún paciente sea privado de asistencia farmacéutica a causa de sus convicciones personales o creencias religiosas.

3.3. Algunas experiencias y modelos interdisciplinarios y transdisciplinarios para la inserción de la ética y la bioética en un plan curricular de carreras de la salud

Los dilemas éticos son parte de la compleja interacción entre el médico, el equipo de salud, los estudiantes, los pacientes, la comunidad y el sistema de salud. No es banal, por tanto, que la mayoría de las experiencias y estudios sobre aspectos que involucran la ética y la bioética se lleven a cabo en escuelas de Medicina, de Enfermería y, en menor grado, de Odontología. A continuación se destacarán algunas de estas experiencias, con el fin de dar cuenta acerca del “estado del arte” respecto del tema, desde la perspectiva de las competencias a desarrollar en el profesional de la salud que la sociedad requiere.

Una cuestión recurrente acerca de la actitud ética es si se nace con ésta o si se aprende. Schonhaut y Carvajal lo plantean en su publicación sobre dimensiones y dilemas de la ética en educación en ciencias de la salud. Respecto de la práctica médica, los autores reflexionan a partir de la siguiente frase: “La sociedad ha entregado al médico el cuidado y mejoramiento de la salud y la vida de sus miembros, y éste, con frecuencia, ejerce sus funciones sin supervisión ni evaluación, y actúa de acuerdo con su buen criterio científico y moral”. Opinan ellos que la ética, más allá de una competencia del saber, es una competencia del ser a la que académicos y estudiantes deben aspirar, apropiándose de los conocimientos, las actitudes y las destrezas éticos.

En el mismo sentido, investigadores de la Escuela de Medicina de la Universidad de Dundee estudiaron las actitudes y conductas académicas de estudiantes de ciencias médicas pertenecientes a distintas cohortes, reflejándose la influencia del entorno del estudiante en los cambios conductuales negativos que presentan frente a dilemas éticos conforme progresa su formación(35,36). Otros estudios realizados en la misma universidad demostraron que la inclusión de cursos de bioética en el currículo de la carrera de Medicina mejora el comportamiento ético de los estudiantes(25,37).

En general, hay muchas publicaciones referidas al deterioro en las competencias éticas de los estudiantes de Medicina a lo largo de su formación de pregrado, hecho que se suma al bajo nivel de conocimientos en bioética que poseen. Sobre ambos aspectos, resultados similares muestran estudios realizados en la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile acerca de los cambios de actitudes éticas experimentados por estudiantes de Medicina a lo largo de sus estudios. La investigación se desarrolló en primer y sexto año de la carrera y con posgraduados, en el año previo a la implementación del curso de Ética Médica, de modo que la actitud ético-médica de las tres cohortes (alumnos de primer y sexto año y posgraduados) no se encontraba influenciada por la exposición formal a materias de bioética(26,38,39).

Por otra parte, un estudio realizado en dos universidades chilenas, con el objetivo de determinar el nivel de conocimientos de bioética de sus estudiantes, permitió concluir que los alumnos no poseen un conocimiento suficiente, o a lo menos aceptable, sobre bioética(38,39). Los mismos resultados se obtuvieron en estudios realizados en distintas escuelas de Medicina Dental en Japón, con el fin de medir conocimientos sobre ética al inicio de prácticas clínicas de los estudiantes(22). En estudios de opinión realizados con estudiantes que han finalizado sus prácticas clínicas como parte del currículo, algunas escuelas de Odontología han analizado los incidentes críticos de dilemas éticos que enfrenta el estudiante con poblaciones vulnerables(40).

Del mismo modo, pero ya en el plano educativo y de formación, la Universidad de Buenos Aires ha efectuado estudios sobre el aprendizaje de la ética en las instituciones de educación superior(41).

Asimismo, el Programa Regional de Bioética de la Organización Panamericana de Salud OPS/OMS, en reunión sobre educación y ética, pudo concluir que la educación sobre los derechos y deberes éticos en la comunidad científica y la comunidad general es insuficiente, pues, además, no existe claridad respecto de los beneficios que obtiene la comunidad y

quien debe “negociar” por ellos. De esta manera, surge una propuesta de acción sobre el tema que involucra la difusión, educación y apoyo en el derecho y las leyes de forma permanente, orientada a la comunidad general y de manera muy especial a los encargados de la gestión en salud(29).

3.4. El caso de un curso de Medicina brasileño con metodologías activas de enseñanza y aprendizaje

El curso de Medicina de la *Escola Superior em Ciências da Saúde*, ESCS, utiliza metodologías activas de enseñanza y aprendizaje como problematización, Arco de Maguerez, aprendizaje basado en problemas, conducidas en pequeños grupos de tutorías, actividades prácticas de interacción de enseñanza con servicio a la comunidad (IESC), de habilidades y actitudes (HA) en semiología y comunicación, desarrolladas a partir del primer año del curso de medicina, dirigidas a la adquisición de competencias(42).

En 2007 se cerró el primer ciclo del curso de medicina de ESCS, con las primeras promociones de médicos (ciclo completo del curso). Fue el momento para evaluar y discutir el plan pedagógico del curso y calificar las prácticas educativas, considerándose las necesidades sociales del país y, en especial, las de la capital, Brasilia, Distrito Federal.

A partir de las tendencias y experiencias brasileñas e internacionales en la educación médica, surgieron algunos interrogantes que motivaron esta investigación: ¿es posible enseñar comportamientos y actitudes a los estudiantes de la carrera de Medicina? ¿Se pueden enseñar comportamientos éticos que respeten la vida y la diversidad? ¿Cómo se lleva a la práctica esta enseñanza? El método usado para la inserción de la ética en el curso de Medicina de ESCS, ¿es adecuado y suficiente?

El objetivo de esta investigación fue desarrollar un diagnóstico de la inserción integrada de la ética en esta carrera, con metodología de aprendizaje basado en problemas y describir las percepciones de actitudes éticas que allí tienen los estudiantes y egresados de la carrera, con la finalidad de promover las discusiones en la gestión curricular.

El diseño metodológico fue desarrollado mediante un estudio de caso, descriptivo y documental, con abordaje cualitativo y cuantitativo, en dos fases. El universo fue de 80 estudiantes/año, de ambos sexos, haciendo un total de 480 alumnos, en los seis años de la carrera de Medicina.

La muestra de esta investigación(42) estuvo constituida por 20 (veinte) estudiantes/año de la carrera, con un total de 120 estudiantes. Igual proporción se utilizó para seleccionar a los egresados del curso, es decir, el muestreo se consiguió de 40 egresados de dos promociones del curso de Medicina de ESCS.

En la primera fase de la investigación, mediante la aplicación de método de base cualitativa y exploratoria, se buscó analizar la percepción de actitudes éticas de los estudiantes (n=120) y egresados de dos promociones (n=40) del curso de Medicina de ESCS. El instrumento fue una entrevista semidirigida para discusión escrita e individual de dilemas éticos. Las áreas de interés contempladas en la guía de entrevista fueron las siguientes: (a) deontología médica y confidencialidad; (b) ética médica y relación médico-paciente; (c) procedimientos éticos en la enseñanza médica con cadáver; (d) ética y respeto en la relación multidisciplinaria, considerándose la perspectiva de algunos valores como: información, secreto, respeto, confianza, justicia, autonomía, dignidad, veracidad, consentimiento, compromiso y los principios básicos de la bioética (autonomía, justicia, beneficencia, no-maleficencia) sin jerarquización prioritaria de valores. Estos valores han sido seleccionados teniendo como base el Código de Ética del Colegio Brasileño de Medicina. La entrevista contenía problemas con dilemas éticos y fue aplicada a los estudiantes y egresados entre julio y diciembre de 2007.

En la segunda fase de la investigación se realizó la evaluación cuantitativa y descriptiva de la inserción de la ética y humanidades en el *core curriculum* de 2001 (año de la implantación del curso) y en 2006 (se encuentran disponibles en versión electrónica). Han sido investigados 32 descriptores relacionados con la ética y obtenidos de los descriptores en Ciencias de la

Salud (DeCS/MeSH), presentes en los objetivos educativos y contenido cognitivo de los módulos, habilidades y actitudes e interacción con la comunidad, de primer a cuarto año y el programa de internado (quinto y sexto años). Los términos son: ética, bioética, privacidad, sigilo, secreto, respeto, confidencialidad, confianza, confiabilidad, beneficencia, maleficencia, moral, justicia, autonomía, dignidad, veracidad, fidelidad, distanasia, ortotanasia, eutanasia, consentimiento, deontología, legal (medicina legal), dilemas, conflictos, racionalidad, juicio, norma, ley, conducta, responsabilidad, compromiso.

Los datos cuantitativos fueron procesados en el software estadístico SPSS, versión 15.1. Los datos fueron significativos para $p \leq 0,05$, Intervalo de confianza de 95% (Test de Correlación de Perlson). Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación - SES/DF, Brasilia, Brasil (Protocolo: 052/07). El consentimiento informado fue firmado por los estudiantes y egresados que aceptaron participar de la investigación.

Posteriormente, se realizó la triangulación entre métodos cualitativos y cuantitativos de las dos fases para detectar una tendencia lógica en la mezcla de los resultados, aumentar la validez de los resultados y mitigar los problemas de sesgo.

En la primera etapa de la investigación se recolectaron informaciones y opiniones de los estudiantes y egresados, mediante los análisis de contenido de las expresiones verbales de los participantes, con referencia a los dilemas éticos de los problemas propuestos en la entrevista. Posteriormente se procedió a la codificación de las entrevistas, se utilizó la estrategia de análisis temático, esto es, capturando toda la variabilidad posible en los discursos producidos en referencia a temas específicos, siguiendo una captación sistematizada de los aspectos en el tratamiento de fenómenos y representaciones sociales, categorización y elección de los núcleos de sentido, según muestra la descripción que sigue.

Categorización	Núcleo central de sentido
Impregnación de la práctica médica viciada	cooperativismo, dificultad para trabajar con la interdisciplinariedad, displicencia en cuanto a postura ética
Ética del hospital-escuela	el paciente y el cadáver como para experimentación estrés en la enseñanza-asistencia, tanatología, respecto del muerto y relación médico-enfermo
Metodología activa de enseñanza-aprendizaje y discusión de temas éticos integrados en la carrera de Medicina	estructura curricular del curso, modelo humanista y biosicosocial, estimulador de la sensibilidad ética
El miedo de la construcción del vínculo emocional con el paciente y de la reflexión ética superficial	ausencia de emoción y afectividad, impidiendo la vinculación del estudiante y el médico con el paciente, no desarrollando la competencia afectiva

En la segunda fase de la investigación se observó en el *core curriculum* una mayor inserción de la ética en los dos primeros años de estudio, comparándola a la inserción en el tercero y cuarto años y en el internado (IC95%, $\alpha=0,034$, $p\text{ value}=0,007$). Además, todos los años y actividades educacionales, como los módulos temáticos, habilidades y actitudes e interacción enseñanza con la comunidad, tenían grados variables de inserción de la ética integrada en el currículo.

Como conclusión del trabajo(42), el *core curriculum* desarrollado en 2006 en la carrera de Medicina en la *Escola Superior em Ciências da Saúde*, ESCS –una escuela brasileña que utiliza en su plan curricular metodologías activas de enseñanza, como aprendizaje basado en problemas, problematización y la aplicación del Arco de Maguerez en la resolución de los problemas de salud–, contempló la temática de la ética integrada en todos los años de la carrera e internado. Los egresados de la carrera de ESCS demostraron un buen manejo al momento de abordar los conflictos éticos y respeto a los pacientes. Sin embargo, el análisis de la sensibilidad ética denunció fragilidad en las percepciones y actitudes inapropiadas de los estudiantes de la carrera de Medicina, identificada especialmente en los años iniciales. Se

necesitan más discusiones sistematizadas sobre aspectos éticos y bioéticos integrados a las actividades prácticas para que realmente se produzca un crecimiento y fortalecimiento de la reflexión ética de los estudiantes.

4. La investigación en Farmacia

En su espectro más amplio y especialmente la relacionada con la promoción de la salud, la investigación en Farmacia es un aspecto fundamental de la práctica profesional. Debe ser abordada con mayor énfasis, dado sus alcances éticos y morales derivados de los avances de la ciencia y la tecnología y el desarrollo económico, y por su implicancia para el individuo y la sociedad. Esta actividad debiera dar lugar a una amplia discusión y difusión, con participación multidisciplinaria, de la que los farmacéuticos no pueden permanecer ajenos. Considerando la importancia del desarrollo de la investigación y la promoción de acciones de educación permanente para la implementación de la asistencia y servicios farmacéuticos de calidad, son prioritarias a lo menos dos acciones:

- Establecer pactos de integración entre los servicios de salud, las universidades y otras unidades o centros de enseñanza e investigación, de modo de propiciar la realización de investigaciones que beneficien a los enfermos, los usuarios, los profesionales y las instituciones.
- Estimular que los planes de estudio de los farmacéuticos incluyan contenidos que aborden de forma integrada la asistencia farmacéutica en servicios de salud y temas de gestión, de participación farmacéutica clínico-asistencial y de farmacología y terapéutica.

5. Propuesta para integrar la ética y la bioética en forma interdisciplinaria al currículo de Farmacia

La universidad actual es la encargada de formar profesionales capaces de asimilar los cambios tecnológicos e introducirlos en la práctica social de manera ética, creativa e innovadora; esto exige transformaciones en el proceso de formación del profesional, que responda a la dinámica de cambio cultural del mundo para este siglo.

En la educación superior, el diseño curricular ha pasado por diferentes etapas y en estos momentos es objeto de reevaluación. Las directrices curriculares nacionales e internacionales para el pregrado en Medicina legitimaron las bases para la construcción de los currículos justificando el aprendizaje de conocimientos, formación de habilidades y percepción de valores éticos, insertos en el contexto de las humanidades y el profesionalismo.

La introducción de la ética en la educación farmacéutica contribuye a formar profesionales capaces de acoger al paciente en su dimensión biopsicosocial y no solamente a buscar la cura de las enfermedades mediante la manipulación y administración de medicamentos y productos para la salud.

No existe un consenso respecto de la metodología de enseñanza más apropiada para aprender ética. Algunos autores afirman que la instrucción debe utilizar métodos de aprendizaje activos, con discusión de dilemas bioéticos contextualizados en los distintos campos de la ética social, deontológica y de la salud, y que contemple los avances científicos que tengan repercusión en la sociedad. Asimismo, se ha indicado que esta discusión debería ocurrir durante el transcurso de la carrera, comenzando el primer año, mediante la discusión de conflictos éticos y de las actitudes del estudiante frente al paciente, a sus familiares y a otros profesionales de la salud(20,22,27,39).

Las actividades de contenido ético deberían estar integradas también en los ciclos básicos y profesionales, cuando el proyecto pedagógico posibilite la integración curricular. Otros autores defienden que el contenido necesita estar relacionado con la práctica, debiendo ser administrado, preponderantemente, durante el ciclo de profesionalización en los currículos tradicionales(14,18).

Es necesario cambiar actitudes y comportamientos e incidir en la relación profesional de la salud-paciente y en los modelos de asistencia en salud.

Cambiar actitudes en los estudiantes de Medicina o en los profesionales es bastante más complejo(28). Medir la actitud no es un proceso sencillo; demanda la construcción de un instrumento especialmente diseñado para este fin(39).

Las clases magistrales, empleadas en los métodos de enseñanza tradicional, pueden ayudar a transmitir contenidos de forma pasiva al estudiante; sin embargo, cuando se trata de cambiar actitudes y transmitir valores resultan menos eficaces que el trabajo en grupos pequeños, interactuando con el profesor. Para el cambio de actitudes, el estudiante debe estar en contacto permanentemente con acciones educativas:

- Aprendizaje ético-clínico, prácticas o casos observados y tutorías en pequeños grupos, fundamentando el aprendizaje en casos que descubran no sólo métodos de resolución y decisión, sino actitudes en los pacientes y en los equipos de salud, estimulando el trabajo interdisciplinario.
- Usar el método de aprendizaje basado en problemas para el cambio de actitudes. Este método es usado en la carrera de Medicina del curso de Medicina de la carrera brasileña: ESCS(42) y en otras carreras de la salud también en Chile. Aún se necesita relacionar el aprendizaje clínico con el ético en tutorías de grupos pequeños, en las cuales se complementa la resolución clínica del caso con la resolución de los problemas ético-clínicos que van surgiendo.
- Una sugerencia presente en la literatura es utilizar métodos audiovisuales diversos que acerquen a los alumnos a los problemas reales de la sociedad. Es un instrumento para la enseñanza que pretende acercarse a las interrogantes y a la vida de los estudiantes(26,28,38).
- Otros elementos de apoyo son los informes de prensa y los comentarios acerca de éstos; el análisis de casos reales analizados por los comités de bioética, con la debida confidencialidad, y la utilización de material didáctico específico y claro(29,30,38).

En todas las etapas del proceso de enseñanza-aprendizaje es importante que los estudiantes puedan dialogar con sus tutores sobre aspectos éticos

de la práctica profesional, especialmente cuando involucran al enfermo y al equipo de salud. Los estudiantes pueden intentar cambiar sus actitudes si también observan cambios en sus docentes, por la coherencia entre lo que hablan y lo que practican en la relación profesor-alumno(28,43).

6. Conclusión

En los países latinoamericanos, el desarrollo de la enseñanza y la investigación en el pregrado y posgrado de la carrera de Farmacia, en respuesta a las necesidades de las políticas de salud, es heterogéneo, con diversos grados de avance. Es necesario que el futuro farmacéutico salga de las aulas y se vincule con la realidad que le corresponderá enfrentar como profesional de la salud. Para ello, las instituciones de educación superior y las carreras de Farmacia deben incrementar los convenios de cooperación y pactos de integración entre los servicios y organismos de salud y las unidades de enseñanza e investigación para incentivar y propiciar el desarrollo de actividades que beneficien a usuarios e instituciones. Deben estimular al pregrado a trabajar con metodologías activas de enseñanza-aprendizaje, con contenidos programáticos que aborden, de forma integrada, la asistencia farmacéutica en los servicios de salud. En ese contexto, los aspectos éticos relacionados con el quehacer profesional no pueden estar ausentes, si la misión de las instituciones es formar profesionales con valores. Respecto del farmacéutico, son muchos los temas valóricos que concitan la atención de la sociedad y que necesitan de su presencia en forma activa.

Referencias

1. Conferencia Mundial sobre Educación Superior. *Declaración Mundial sobre la Educación Superior en el siglo XXI*. París: UNESCO; 1998.
2. Federación Farmacéutica Internacional. *Declaración de Principios Buenas Prácticas de Educación Farmacéutica*. 1997.
3. Del Castillo García B. y Quirino Barreda CT. Armonización curricular en Farmacia. Aportaciones de la Conferencia Hispanoamericana de Facultades de Farmacia (editorial), *Rev. OFIL* 1998; 8: IX-XIII.

4. *El Papel del Farmacéutico en el Sistema de Atención de Salud*. Tokio: OMS; 1993.
5. Report of a WHO consultative group on the role of the pharmacist. Preparing the future pharmacist: curricula development. *The Role of the Pharmacist: "The seven-star pharmacist"*. Vancouver, Canada; 1997.
6. Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología. *Plan Básico de Educación Farmacéutica*. Propuesta de Grupo de Trabajo. Serie 13. Lima, Perú: OPS, OMS; 1999.
7. Comisión Nacional de Acreditación de Pregrado de Chile (CNAP). *Perfil de egreso del farmacéutico*. Santiago de Chile: CNAP; 1998.
8. Desireé E, Novaes MRCG. En: *Guia de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar e Serviços para a Saúde*. Sbrafh. 2009. En prensa.
9. Tyler R. *Basics principles of curriculum and instruction*. Chicago: University of Chicago Press; 1950.
10. Taba H. *Elaboración del currículo: teoría y práctica*. Buenos Aires: Editorial Troquel; 1983.
11. *Programa nacional de incentivo a mudanças curriculares nos cursos de medicina - PROMED*. Brasil. Portaria Interministerial nº 610, em 26 de março de 2002. Sitio en Internet. Disponible en http://www.promed.unifesp.br/pdf/projeto_2002.pdf.
12. *Programa de Mejoramiento de la Calidad y Equidad de la Educación Superior*. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.mec2.com/porta1/content/view/124/229/lang,spanish>. Último acceso en enero 5 de 2008.
13. Epstein RJ. Learning from the problems of problem-based learning. *BMC Medical Education* 2004. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1472-6920-4-1.pdf> Último acceso en enero 5 de 2008.
14. Silverthorn DU. Teaching and learning in the interactive classroom. *Advanced Physiology Education* 2006. Sitio en Internet. Disponible en <http://advan.physiology.org/cgi/content/full/30/4/135> Último acceso en diciembre 18 de 2007.
15. Quirino Barrera CT, Del Muro Delgado R, Noguez Méndez NA, Macin Cabrera SA. La formación farmacéutica mediante el modelo de enseñanza-aprendizaje por Objetos de Transformación (Problem-Based Learning). *Ars Pharmaceutica* 2000; 41(3): 279-286.

16. Proyecto UVA0401. *Innovación y Armonización de los Currículos de Pregrado de la Carrera de Química y Farmacia en una Red de Cooperación Académica*. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.mec2.com/portal/content/view/124/229/lang,spanish/>
17. Schonhaut BL, Carvajal HC. Dimensiones y dilemas de la ética en educación en ciencias de la salud. *Rev Chil Pediatr* 2007; 78(2): 196-201.
18. Penaforte JC. John Dewey e as raízes filosóficas da aprendizagem baseada em problemas. In: Mamede S, Penaforte J. (org.) *Aprendizagem baseada em problemas. Anatomia de uma nova abordagem educacional*. Fortaleza: Editora Hucitec; 2001.
19. Rodríguez Yunta E. Innovación tecnológica y genoética. En: Lolas F. (ed.) *Ética e Innovación Tecnológica*. Santiago de Chile: CIEB Universidad de Chile; 2006: 85-99.
20. López Guzmán J. *Ética en la industria farmacéutica: entre la economía y la salud*. Pamplona: Ediciones Universidad de Navarra; 2005.
21. Borrell-Carrió F, Suchman AL, Epstein RM. The biopsychosocial model 25 years later: principles, practice, and scientific inquiry. *Annals of family medicine* 2004; 2(6): 576-582.
22. Mofidi M, Strauss R, Pitner L, Sandler E. Dental Students' Reflections on Their Community-Based Experiences: The Use of Critical Incidents. *Journal of Dental Education* 2003; 515-523.
23. Ormart B, Basanta EB, Brunetti EJ, Galardo O, Galardo M, Santorsola V M. Aprendizaje de la ética en las instituciones de educación superior. *Anuario del Instituto de Investigaciones UBA* 2001; IX: 40-40.
24. Rodríguez O. *Exploración y aplicación de conocimientos bioéticos en el personal de enfermería*. La Habana: Instituto Politécnico de Enfermería, Ciencias Médicas; 1999.
25. División de Salud y Desarrollo Humano. Coordinación de Investigaciones. *Normas Éticas del PSI para investigaciones con Sujetos Humanos*. Programa de Subvenciones para la Investigación (HDP/HDR/PSI) OPS-OMS.
26. León F. Enseñar bioética: cómo transmitir conocimientos, actitudes y valores. *Acta Bioethica* 2008; 14(1):11-18.
27. Cantillo J, Domínguez A, Encinas S. Dilemas Morales. *Un aprendizaje de valores mediante el diálogo*. Valencia: Nau Llibres, 2005.

28. Gracia D. La deliberación moral, el método de la ética clínica. *Medicina Clínica* 2001; 117(1): 18-23.
29. Lolas F. *Bioética*. Santiago de Chile: Editorial Universitaria; 1998: 33-42.
30. Tomás MC, Tomás GM. La vida humana a través del cine. En: *Cuestiones de antropología y bioética*. Madrid: Eiunsa, 2004.
31. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Código de Ética Farmacéutica. Sitio en Internet. Disponible en <http://www.sefh.es/pdfs/CodigoEticaFarmaceutica.pdf>
32. Declaración de Principios de la Federación Farmacéutica Internacional (FIP). *La autoridad del farmacéutico en la selección del producto: intercambio terapéutico y sustitución genérica*. Vancouver, 5 de septiembre de 1997.
33. Consejo de la Federación Internacional Farmacéutica. *Código de Ética para Farmacéuticos*. 2005 Versión en español. Sitio en Internet. Disponible en www.unav.es/cdb/intcodigofip.html Último acceso en febrero 25 de 2009.
34. Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación, España. *Libro Blanco de Farmacia*. 1990.
35. Rennie S, Rudland J. Differences in medical students' attitudes to academic misconduct and reported behaviour across the years – a questionnaire study. *J Med Ethics* 2003; 29: 97-102.
36. Batista SHS. A interdisciplinaridade no ensino médico. *Revista Brasileira de Educação Médica* 2006; 30(1): 39-46.
37. Rennie S, Crosby J. Are “tomorrow's doctors” honest? Questionnaire study exploring medical students' attitudes and reported behaviour on academic misconduct. *BMJ* 2001; 322: 274-275.
38. Kottow M, Álvarez C, Santander P, Urrutia P, Cumsille F, Roa A. Cambios de actitudes éticas a lo largo de los estudios de medicina. *Rev. Med. Chile* 1993; 121: 379-384.
39. Outomuro D. Fundamentación de la enseñanza de la bioética en medicina. *Acta Bioética* 2008; 14(1):19-29.
40. Kuthy RA, Heller JE, Riniker KJ, McQuistan MR, Qian F. Students' opinions about treating vulnerable populations immediately after completing community-based clinical experiences. *Journal of Dental Education* 2007; 71(5): 646-654.

41. Ormart BE. El aprendizaje de la Ética en las Instituciones de Educación Superior. *Revista iberoamericana de educación*. Sitio en Internet. Disponible en [http://www.campus-oei.org/re; 2005; 35\(3\)](http://www.campus-oei.org/re; 2005; 35(3)).
42. Novaes MRCG, Novaes LCG, Guilhem D, Lolas F, Silveira CC, Guioti MG. Análise da inserção dos temas de humanidades e ética em currículo médico integrado e com metodologia de aprendizagem baseada em problemas em escola pública no Distrito Federal, Brasil. *Acta Bioética*. 2008. En prensa.
43. Harden, RM. Educational strategies in curriculum development: the SPICES model. *Med Educ* 1984; 18(4): 284-397.