

Orígenes, Desarrollo y Actualidad de la Regulación de Medicamentos

Hernán Vergara Mardones¹

Los fármacos y los medicamentos que los contienen están destinados a prevenir enfermedades, recuperar la salud perdida y atenuar síntomas. Dada la gran importancia de sus objetivos, deben cumplir requerimientos básicos ineludibles, a saber: Calidad, Eficacia y Seguridad (CES). En su cumplimiento cabal, hoy riguroso, está orientada la Regulación de Medicamentos.

Lo que es hoy, un concepto ampliamente aceptado y en pleno auge, en el curso de los tiempos pasó por etapas en las que no existía regulación alguna o existía una muy incipiente, hasta nuestros días en que es estrictamente exigida.

En la era arcaica, obviamente no existía regulación. El hombre solo buscaba sustancias útiles para curar sus enfermedades y heridas y las seleccionaba de manera muy empírica y tentativa. De esa manera, fue adoptando las eficaces y rechazando aquellas que no curaban o causaban un mal mayor.

En la Antigüedad, ya hubo cierto atisbo de regulación farmacéutica, pero eran normas más bien éticas aplicables a los operadores, no a los productos. Es decir, caían en sanción quienes actuaban deficiente o ilícitamente.

En Roma se produjo lo que se puede considerar el primer paso en esta materia. La “*terra sigilata*” se preparaba en forma de tabletas con tierras de islas del mar Egeo, a las que se les suponía que poseían propiedades terapéuticas contra la disentería y las hemorragias. Estos tabletas llevaban impreso un sello con el escudo imperial, certificando así su autenticidad y acreditando su calidad. Es la primera evidencia del control que ejerció la autoridad sobre los medicamentos.

En la Edad Media, los gremios apotecarios vigilaban el correcto ejercicio laboral, la formación de los aprendices y también la calidad de los medicamentos y sus precios. Normas similares se extendieron en gran parte de Europa tras el edicto del Emperador Federico II en 1231, cuando se regularon e identificaron separadamente los oficios médicos.

Otro tanto ocurría en el mundo árabe en donde la atención sanitaria y la preparación de medicamentos y su uso se regulaban estrictamente bajo normas éticas que son históricas.

En la Alta Edad Media, los apotecarios juraban bajo pena de excomunión garantizar la calidad de sus productos magistrales. Con el tiempo, se comprendió que la calidad de un medicamento depende de varios factores, que ningún juramento puede garantizar.

En España y sus colonias rigió una pragmática dictada por Isabel la Católica en 1491, que obligaba a quemar en la plaza pública los medicamentos falsos o dañados. Esto ocurrió más de una vez en Chile, según relatan nuestros historiadores.

Uno de los medicamentos más famosos de la Antigüedad fue la **tríaca**. Estaba compuesta por muchos ingredientes, pero la base que no podía faltar era carne de víbora (un símbolo sanitario de tiempos remotos), de ahí su nombre derivado de “*theriake*”, que significa serpiente. Su preparación daba lugar a una ceremonia pública en plazas de ciudades y aldeas, con la asistencia de autoridades, nobles y el pueblo. En esta ocasión, se verificaban la calidad y cantidad de los ingredientes, lo que constituía un proceso regulador.

En nuestro país se usó otro producto parecido, **la uña de la gran bestia** (raspadura de pezuña de vaca), al que se le suponían propiedades terapéuticas. No se ha encontrado información certera que indique si se sometía a control, ni si se utilizaba junto con la tríaca. Algunos autores afirman que tal vez se trajeron algunas tríacas desde Europa.

¹ Químico Farmacéutico. Ex Prof. Universidad de Chile. Ex Jefe Dpto. Control Nacional I.S.P. Miembro de Número Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile. Correspondencia a: cms@colegiomedico.cl

Cuando surgió la industria farmacéutica en el siglo XIX, aparecieron problemas imprevistos ocasionados por el tiempo que debían esperar los nuevos medicamentos, su prescripción y dispensación, en estantes y bodegas. Esto era diferente a lo que ocurría con los medicamentos magistrales, más rápidos tanto en su preparación como en su entrega al público. La estabilidad de los medicamentos industriales no estaba asegurada, y su confección estaba a cargo de operarios que no contaban con la experiencia técnica de los boticarios. Además, no se tenía un control técnico de su calidad, ya que no se conocían los métodos analíticos o estaban recién adquiriendo importancia. El concepto de seguridad de los medicamentos y su calidad nacieron como una necesidad después de numerosas tragedias que conmocionaron a la comunidad y a las autoridades de salud pública.

A principios del siglo XX, se comercializaba en Estados Unidos un “elixir milagroso”, de forma clandestina que se afirmaba podía tratar migrañas, dolores varios, catarros, reumatismos, gota y más. En 1905, el libro “The Jungle” denunció la pésima calidad de los productos cárnicos consumidos en Estados Unidos, lo que llevó al Congreso a aprobar el “Acta de Alimentos y Drogas Puros”, en 1906, que hizo ilegal la venta de productos contaminados o adulterados y exigió un etiquetado veraz.

En esta misma época, se utilizaron jarabes sin control para calmar cólicos en bebés y tónicos para adultos que contenían alcohol, opio o morfina, lo que causó adicciones. El acta mencionada anteriormente seleccionó ingredientes peligrosos cuya presencia debía ser etiquetada. Aunque no los prohibía, fue el punto de partida para la creación de la FDA en 1906.

Históricamente, la regulación de productos biológicos surgió antes, a raíz de la muerte de 12 niños por intoxicación causada por una antitoxina de la difteria contaminada con bacilos vivos del tétano. En 1902, el Congreso de Estados Unidos aprobó el “**Acta de Control Biológico**”, que exigía inspecciones a fabricantes y vendedores de estos productos, así como análisis de pureza y potencia. En 1933, la FDA emitió una lista de alimentos, medicamentos, cosméticos y dispositivos médicos para cubrir lagunas en la ley de 1906, conocida como “**la Cámara de los Horrores de América**”.

Tal nombre se justificó porque esta lista incluía dispositivos que podían atravesar el útero, drogas para perder peso que causaban la muerte, productos depilatorios que provocaban calvicie, lociones

y cremas que podían causar envenenamiento por mercurio, tintas para el cabello que provocaban intoxicación por plomo y rímel de pestañas que causaba ceguera. Como se puede apreciar, una serie de desgracias obligó a la aplicación de normas regulatorias, lo que demuestra que las regulaciones surgieron de manera reactiva en muchas ocasiones.

En 1937, en Estados Unidos, un elixir de sulfanilamida causó 107 muertes debido al reemplazo del excipiente glicerina por dietilenglicol. Esto llevó a la promulgación del Acta Federal de Alimentos, Drogas y Cosméticos” en 1938. En 1941, 300 personas murieron y otras resultaron dañadas por sulfatiazol contaminado con fenobarbital. Esto creó la necesidad de aplicar normas de **Buenas Prácticas de Manufactura (GMP)**, cuya promulgación se demoró hasta 1963. Hoy se habla de **Buenas Prácticas de Fabricación**.

Varios años después, en 1961, ocurrió el desastre de la talidomida, que causó deformidades en muchos niños debido a un ensayo clínico insuficiente. Este fármaco se usaba para tratar problemas de sueño y náuseas matutinas en embarazadas. El efecto teratogénico no se detectó en los exámenes clínicos incipientes de la época. La talidomida afectó a más de 10 mil casos en Europa, pero en Estados Unidos se prohibió su venta gracias a la advertencia de la Dra. Frances Kelsey, lo que le valió el Premio Civil Federal en 1962 otorgado por el presidente John Kennedy.

Este episodio dio lugar a la llamada **Enmienda Kefauver-Harris** en 1963, en el Senado de Estados Unidos, que obligó a la realización de ensayos clínicos rigurosos para los fármacos. Los ensayos clínicos están destinados a garantizar la seguridad de los pacientes y acreditar la calidad de los fármacos destinados al uso clínico. Existen regulaciones muy estrictas que los rigen.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) supervisa estos ensayos en cumplimiento de las declaraciones de Nuremberg y Helsinki y las legislaciones con normativas nacionales. En Chile, la normativa número 57/01 regula este proceso.

Para concluir el relato de estas desgracias, en 1965 ocurrió un incidente relacionado con el consumo de acetaminofeno (paracetamol) contenido en el medicamento Tylenol de Johnson y Johnson. Hubo varias muertes, y el laboratorio tuvo que retirar del mercado un total de 31 millones de envases. La investigación posterior reveló un sabotaje con cianuro.

A medida que avanzaba la historia, el desafío se enfocó cada vez más en garantizar la seguridad y acreditar la calidad de los productos farmacéuticos.

Sin embargo, persistieron problemas, como una intoxicación masiva en Australia en 1967, cuando niños epilépticos fueron tratados con fenitoína que contenía un excipiente prohibido.

Como respuesta institucional generalizada, la OMS diseñó un modelo de **Agencia Reguladora Nacional** (ARN), inspirado en la FDA, para asumir la gestión de asuntos regulatorios. Así surgieron ANVISA en Brasil, ANMAT en Argentina, INVIMA en Colombia, COFEPRIS en México y CECMED en Cuba. En Europa se creó la EMEA, que luego se convirtió en EMA (European Medicines Agency) para todo el continente. En Chile, esta función se asignó al Departamento de Control Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública (ISP).

En 2011, se cambió el nombre de este departamento a Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED), aunque siguió siendo parte del ISP sin ser un ente autónomo. La FDA recomendó en 1969 la aplicación de normas GMP a través de su esquema “Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional.” Estas normas se extendieron por todo el mundo, y la OMS las actualiza constantemente. Chile comenzó a aplicar las GMP en 1990 cuando se publicó la Guía Naranja que las contenía.

El problema de la talidomida hizo que la OMS implementara programas internacionales y nacionales de **Farmacovigilancia**, esenciales para detectar efectos y reacciones adversas medicamentosas (RAM) de manera temprana. La OMS tiene un centro de monitoreo de fármacos en Uppsala, Suecia, conocido como UMC (Uppsala Monitoring Center), que recibe y procesa informes de RAM y de efectos adversos enviados desde todo el mundo y emite normas e instrucciones para la adopción de medidas cautelares.

En cuanto a la **farmacovigilancia** se ha observado cierta negligencia o falta de interés de parte de algunas autoridades y profesionales.

Existen programas de la OMS destinados a verificar la calidad de principios activos, excipientes y otros insumos, bajo un programa de **Aseguramiento de la Calidad** (Quality Assurance). En la actualidad, se está desarrollando y aplicando un nuevo método de control de calidad llamado “Quality by Design” (QbD), que se enfoca en prevenir o eliminar las fallas de calidad antes del proceso de elaboración, en lugar de medir la calidad de los productos en proceso y terminados, como se hacía anteriormente.

Un tema relevante y reciente es la **biodisponibilidad** y su traducción en la equivalencia

terapéutica de los llamados **medicamentos bioequivalentes**. Estos productos se pueden utilizar como equivalentes a los medicamentos originales, pero su autorización requiere exámenes rigurosos. Sin embargo, ha habido críticas sobre la aprobación de algunos productos sin cumplir plenamente, por ejemplo, con las GMP.

Los estudios de biodisponibilidad para la bioequivalencia terapéutica pasan por pruebas *in vivo* e *in vitro*, con algunas excepciones. El sistema de **clasificación biofarmacéutica** (SCB) recomienda que los medicamentos sólidos de administración oral puedan eximirse de pruebas *in vivo* si cumplen requisitos de solubilidad y permeabilidad intestinal, lo que se conoce como **bioexención**. En la práctica, algunos productos han obtenido la condición de medicamentos bioequivalentes sin realizar pruebas de permeabilidad intestinal debido a la falta de elementos técnicos para llevarlas a cabo. En su lugar, se ha aceptado información bibliográfica acreditada.

También se ha habilitado la llamada **bioequivalencia proporcional**. Se otorga la condición de bioequivalente a un medicamento sin pruebas *in vivo*, siempre que aproveche la condición de bioequivalente de otro medicamento, que tenga el mismo fármaco en dosis mayor y que sea fabricado por el mismo laboratorio.

En algunos casos, se ha otorgado la bioequivalencia a medicamentos “maduros” que han estado en uso durante muchos años sin informes negativos, como sucedió en México en el pasado. Sin embargo, ha habido críticas sobre la gestión flexible de las autoridades en esta materia, priorizando la disponibilidad de medicamentos sobre su calidad.

Los **psicotrópicos** también requieren una regulación especial en cumplimiento de convenios internacionales liderados por la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes de las Naciones Unidas (JIFE). La proliferación del narcotráfico sigue siendo un gran desafío a enfrentar con urgencia.

Otro tema importante es la regulación de los **biofármacos**, que son productos muy diferentes a los medicamentos convencionales de síntesis química. Se obtienen mediante ingeniería genética con ADN recombinante y presentan características únicas que hacen que su control sea diferente. Los biofármacos prácticamente no tienen “biosimilares” debido a su complejidad. Su regulación es un desafío constante y muy exigente.

Su control se hace más difícil por sus características: elevado peso molecular, labilidad frente a las enzimas proteolíticas, breve “vida media” y

gran inmunogenicidad. Todo ello constituye una dificultad muy compleja de manejar y regular.

Otro problema es el de los medicamentos falsificados. La OMS los define como productos etiquetados idénticamente a los auténticos de manera deliberada y fraudulenta en lo que respecta a su identidad y fuente.

La periodista italiana Loreta Napolitani, en su libro “La Economía Canalla”, dice que son enormes las cantidades de fármacos falsificados en Europa, que año a año se pretende ingresar en el “mercado mix” que así se llama el sistema que los trafica, causando graves daños a la población.

La globalización económica tiene una fuerte incidencia en la regulación de medicamentos al influir en las decisiones importantes mediante una institución que pretende definir y exigir las en todo el mundo. Se trata de la **International Council for Harmonizations (ICH)** constituida por productores y reguladores estadounidenses, europeos y japoneses, a la que se han afiliado Canadá, Suiza y Corea del Sur. Esta organización cambió en su nombre Council por Conference.

El Instituto de Salud Pública (ISP) se fundó en 1979 precedido por el Instituto de Higiene (1898) y el Instituto Bacteriológico (1927). Este último, más la anexión de departamentos derivados desde el Ministerio de Salud dieron origen al ISP. En su estructura funcionan varios departamentos, entre ellos el de Control Nacional de Medicamentos encargado específicamente de la regulación, que ahora ha sido bautizado como Departamento Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED).

Para el efecto, el ISP ha funcionado mediante reglamentos sucesivos oficializados en los decretos supremos D.S 471/71, D.S 435/81 y D.S 1876/95. En su operatoria ha aplicado reglamentos específicos de normas GMP desde 1981 y más intensamente desde 1999 (Guía Naranja) y de Farmacovigilancia desde 1996. Otros reglamentos internos son para Cosméticos el D.S 239/02 y para Dispositivos Médicos (medical devices) el N° 825/01.

En la actualidad ANAMED tiene además de los registros sanitarios y otras materias reguladoras el control del funcionamiento de las farmacias y droguerías. En esta materia, es necesario observar los

casos cada vez más frecuentes de ventas fuera de las farmacias, en ferias libres, el Metro y almacenes de barrio, sin que se aprecie una mayor vigilancia.

He dejado para el final la información relacionada con la ley de fármacos I, dictada en febrero del 2014. Ella reemplazó disposiciones del libro IV y VI del Código Sanitario, el primero de ellos dedicado a productos sanitarios y el segundo a establecimiento sanitarios. Esta ley lleva el número 20724.

Entre sus normas se puede destacar la dispensación por dosis unitaria, que implica fraccionamientos del contenido de los envases y la dispensación por principio activo. Si el médico prescribe un producto por su nombre de marca deberá agregar el nombre del medicamento DCI. Podrá prescribir directamente el genérico intercambiable, en cuyo caso la alternativa deberá contar con su condición de bioequivalente.

Otras normativas contenidas en esta ley, referida a medicamentos, dice que las especialidades farmacéuticas deberán indicar su precio en el envase, los medicamentos sintomáticos deberán indicar su efecto terapéutico en rótulos; los medicamentos bioequivalentes deberán exhibirse en lugares visibles para el público y habrá listados que los contengan.

La citada ley recomienda la instalación de “góndolas” para facilitar el acceso a medicamentos sintomáticos y habilita su venta por parte de los servicios de salud en sectores apartados y la CENABAST deberá asumir el abastecimiento de farmacias y droguerías.

En cuanto a establecimientos, esta ley define la oficina de farmacia como un “centro de salud” y exige la presencia del director técnico químico farmacéutico todo el tiempo que esté abierta atendiendo público.

Confirma además el funcionamiento de almacenes farmacéuticos y botiquines en lugares apartados, como centros de expendio de algunos medicamentos, según las condiciones que precisen los reglamentos a dictar, donde se fijarán sus atribuciones y modalidad de dirección técnica.

Respecto a la ley de Fármacos II, en trámite parlamentario hace ya varios años, no se tiene mayor información y no se espera que haya muchas novedades.