UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

La regulación del uso de medicamentos en condiciones especiales en Costa Rica.

D. Freddy Fernando Arias Mora

2022

UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

La regulación del uso de medicamentos en condiciones especiales en Costa Rica.

D. Freddy Arias Mora

Directores:

Dra. María Belén Andreu Martínez
Dr. Eduardo Osuna Carrillo de Albornoz

Tabla de contenido

Índice de abreviaturas *6*

Introducción *8*

Capítulo 1. Análisis del registro sanitario de medicamentos en Costa Rica *16*

1.1. Concepto de registro sanitario de medicamentos **17**

1.2. Competencias del Ministerio de Salud en la autorización de medicamentos **19**

1.3. Normativa centroamericana para el registro sanitario **24**

1.4. Registros sanitarios especiales **27**

1.4.1. Medicamentos que requieren demostrar bioequivalencia 27

1.4.2 Registro sanitario de Medicamentos biológicos 33

1.5. Autorizaciones de importación en caso de investigación clínica o de emergencia **37**

1.6. Competencias del Comité Central de Farmacoterapia de la CCSS. **40**

1.7 Consideraciones generales del registro sanitario de medicamentos en Costa Rica **47**

Capítulo 2. Limitaciones asociadas al registro sanitario *49*

2.1. Limitación al acceso de información de registros sanitarios **50**

2.2. Información susceptible de protección **52**

2.3. La limitación a la prescripción de medicamentos. **58**

2.4. La limitación al despacho de medicamentos. **61**

2.5. Publicidad de medicamentos. **63**

2.5.1. Publicidad directa al público 66

2.5.1. Publicidad dirigida a profesionales de la salud 70

2.6. Consideraciones generales respecto a las limitaciones que genera el registro sanitario **74**

Capítulo 3. Uso de medicamentos sin registro sanitario *76*

3.1. Concepto de medicamento sin registro sanitario **77**

3.2. Estudios sobre el uso de medicamentos sin registro **80**

3.3. La importación de medicamentos sin registro sanitario en Costa Rica **86**

3.4 Casos judiciales asociados a medicamentos sin registro **93**

3.5. Consideraciones sobre el uso de medicamentos sin registro sanitario **96**

Capítulo 4. Uso de medicamentos en indicaciones no aprobadas o uso off label *99*

4.1. Concepto de uso fuera de indicaciones aprobadas u *off label* **100**

4.2. La experiencia en otros países con el uso *off label* de medicamentos 103

4.3. Casos de la justicia constitucional de Costa Rica asociados al uso de medicamentos fuera de indicaciones 117

4.4. Uso *off label* de medicamentos en el marco de la pandemia por COVID-19.....123

4.5 Consideraciones generales del uso fuera de indicaciones o uso *off label*.....126

Capítulo 5. Uso compasivo de medicamentos 129

5.1. Regulación de la investigación clínica en Costa Rica. 130

5.2. Definición de uso compasivo de medicamentos.....133

5.3. Regulación del uso compasivo en el mundo.....137

5.4 Uso compasivo de medicamentos en el marco de la pandemia por COVID-19.....149

5.5. El uso compasivo de medicamentos en Costa Rica. 151

5.6. Casos judiciales asociados al uso compasivo de medicamentos 154

5.7. Consideraciones sobre el uso compasivo de medicamentos en Costa Rica. 161

Capítulo 6. Régimen de responsabilidad por el uso de medicamentos en condiciones especiales. 164

6.1. Responsabilidad penal.....166

6.1.1. Responsabilidad en la prescripción 166

6.1.2. Responsabilidad en el despacho.....177

6.1.3. Responsabilidad por la promoción de indicaciones no aprobadas 180

6.2. Responsabilidad civil 185

6.2.1. La responsabilidad objetiva por el uso de medicamentos 186

6.2.3. La obligación de informar 192

6.3. Responsabilidad de la administración pública.....200

6.3.1. Supuestos de responsabilidad de la administración por el uso de medicamentos conforme a indicaciones aprobadas 202

6.3.2. Responsabilidad de la administración pública por las recomendaciones de uso fuera de indicaciones 209

6.4 Consideraciones respecto a la responsabilidad por el uso de medicamentos en condiciones especiales. 211

Conclusiones 213

Bibliografía 217

Índice de abreviaturas

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

AIFA: Agencia Italiana del Fármaco.

AME: atrofia muscular espinal.

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

ANVISA: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil.

ARTG: Registro Australiano de Productos Terapéuticos.

ATU: Autorizaciones Temporales de Uso.

CC: Código Civil

CCF: Comité Central de Farmacoterapia de la Caja Costarricense de Seguro Social.

CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social.

CEC: Comité Ético Científico.

CFR: Código de Regulaciones Federales.

CHMP: Comité de Productos Medicinales para Uso Humano.

CONIS: Consejo Nacional de Investigación en Salud.

CP: Código Penal.

CUP: Programa de Uso Compasivo.

DCI: Denominación común internacional.

EAMS: Esquema de Acceso Temprano a Medicamentos.

EAP: programas de acceso temprano.

EE. UU.: Estados Unidos de Norteamérica.

EMA: Agencia Europea de Medicamentos.

ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica.

FDA: Agencia de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*).

FDR: Regulaciones de alimentos y medicamentos de Canadá.

FFT: Fuera de ficha técnica.

ICH: International Council for Harmonisation

INFARMED: Instituto Nacional de Farmacia y Medicamentos.

INVIMA: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.

IRB: Junta de Revisión Institucional.

LGAP: Ley General de la Administración Pública.

LGS: Ley General de Salud.

LOM: Lista oficial de medicamentos.

MHLW: Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de los Estados Unidos de América

MHRA: Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios.

NPP: *Named Patient Program.*

ODECA: Carta de la Organización de Estados Centroamericanos.

OIJ: Organismo de Investigación Judicial.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

PGR: Procuraduría General de la República.

RTCA: Reglamento Técnico Centroamericano

SAP: Programa Especial de Acceso a Medicamentos.

SICA: Sistema de Integración Centroamericana.

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

UE: Unión Europea.

Introducción

El suministro de medicamentos para tratar, prevenir o aliviar una enfermedad es un acto de riesgo. Todos los medicamentos tienen efectos secundarios que varían de acuerdo con muchos factores. Cada prescripción requiere de un adecuado análisis del balance entre el posible riesgo y el beneficio que se espera.

El balance entre los riesgos y beneficios se realiza de forma específica para cada caso concreto, sin embargo, es posible realizar valoraciones generales respecto a la seguridad y eficacia de los productos a partir de investigaciones científicas.

Cada país cuenta con organismos reguladores que analizan de manera general para la población el riesgo y otorgan permisos para comercializar los medicamentos. La autorización se brinda sobre la base de la información aportada por el laboratorio fabricante, el cual debe demostrar por medio de estudios clínicos la seguridad y eficacia de los medicamentos y por medio de pruebas de laboratorio, la calidad del producto.

La autorización, registro sanitario o permiso de comercialización detalla la forma determinada de uso de un medicamento, que incluye indicaciones, patologías para las cuales se puede utilizar, dosis, contraindicaciones, efectos adversos, vía de administración, entre otros. Una vez que se otorga el permiso de comercialización para un tratamiento determinado, este no debería ser empleado para tratar otra dolencia distinta para la cual fue aprobada, pues representa un riesgo para la salud y vida de los pacientes, ya que no existe evidencia suficiente para garantizar que no afectará negativamente al paciente al darle un uso diferente para el que sí fue investigado y aprobado.

No obstante, para muchas enfermedades o para pacientes específicos, no existe un tratamiento aprobado. Estos pacientes ven comprometida su salud y su vida al no contar con un tratamiento que les ayude a mejorar su calidad de vida. Por ejemplo, en el caso de población pediátrica o pacientes inmunodeprimidos o con deficiencias metabólicas, poseen condiciones que imposibilitan la administración normal de medicamentos.

La utilización de medicamentos ya conocidos, pero en indicaciones para los que no fue aprobado o usar tratamientos en etapa de investigación, suele ser la última esperanza de muchas personas en la actualidad.

Conforme este fenómeno se hizo más común, se le denominó suministro de medicamentos en condiciones especiales, que incluye el uso de medicamentos sin registro sanitario, el uso en indicaciones no aprobadas y el uso compasivo.

Las autoridades sanitarias de los diferentes países reconocen que existen pacientes que requieren el suministro de tratamientos en condiciones especiales para salvaguardar su salud y su vida, por lo cual han desarrollado normativa que resguarda la seguridad del paciente.

A cada país le corresponde regular estos usos excepcionales en su población y se ha elaborado la normativa correspondiente de acuerdo con la realidad de los sistemas de salud, por lo cual existe disparidad en la terminología entre cada región que puede generar confusiones.

En zonas como Asia y Latinoamérica la normativa no es muy amplia e incluso confunde los diferentes términos lo cual genera problemas para los profesionales de la salud y los pacientes. No se logra delimitar el derecho de los pacientes a que se utilicen los medicamentos en estas condiciones y las responsabilidades

asociadas al profesional de la salud. En contraste con estas zonas, en países de la Unión Europea se regula ampliamente el tema, se han emitido directivas comunitarias que han sido incorporadas en las legislaciones de cada país.

En Costa Rica, existe normativa que regula algunos aspectos relativos a los medicamentos, sin embargo, no son explícitas respecto a los usos especiales, no clarifican terminología y se limitan en mayor medida al uso de medicamentos sin registro sanitario. Este panorama ha generado incongruencias, inconsistencias y confusiones dentro de las instituciones y los profesionales de la salud. Es decir, aún existe un vacío legal que imposibilita una adecuada gestión del uso de medicamentos en condiciones especiales.

El principal prestador de servicios de salud en Costa Rica es el sistema público de salud, por medio de la CCSS, la cual tiene autonomía para su funcionamiento y la prestación de servicios de salud. La mayoría de los medicamentos son suministrados a toda la población por esta institución que cuenta con una red de servicios en todo el país; en todos los niveles de atención, desde hospitales especializados, regionales, centros de salud en las comunidades hasta visita domiciliar.

La CCSS cuenta con un listado oficial de medicamentos el cual puede ser utilizado por los profesionales sanitarios de acuerdo con los usos aprobados por un órgano técnico denominado CCF. Este órgano de la institución decide en última instancia sobre cualquier uso en condiciones especiales que requiera cualquier persona del país.

Los rechazos que realiza el CCF a las solicitudes sobre el uso de medicamentos en determinadas condiciones no pueden ser recurridos por los pacientes, no tienen legitimidad para imponer acciones administrativas para que se le otorguen

medicamentos, la única opción que tiene es acudir a estrados judiciales para que un tribual decida sobre la posibilidad de utilizar el medicamento.

La mayoría de los casos que el CCF rechaza y son judicializados, se presentan ante la Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia de Costa Rica. Este alto tribunal vela por el respeto de los derechos constitucionales de la ciudadanía y en su jurisprudencia establece que negar a un paciente una terapia que necesita viola el derecho a salud. Por lo tanto, si un paciente requiere de un medicamento sin registro en el país, utilizado diferente a como fue autorizado por el Ministerio de Salud o uso compasivo, muchas veces la Sala Constitucional condena a la CCSS y obliga que se otorgue el medicamento. Las resoluciones de la Sala Constitucional no pueden ser apeladas y deben ser cumplidas de manera obligatoria por la CCSS.

La falta de regulación legal en el país respecto al uso de medicamentos en condiciones especiales, a lo que se suma que el prestador de servicios de salud públicos genera sus propias normas y que el proceso judicial obliga a que se otorguen medicamentos sin contar con un proceso que permita analizar la evidencia científica genera muchas dificultades en el sistema.

Reconociendo la situación planteada previamente, esta investigación analiza el régimen jurídico del uso de medicamentos en condiciones especiales en Costa Rica. Además, estudia el papel de cada uno de los actores involucrados y establece la responsabilidad profesional asociada al uso de medicamentos en estas condiciones.

Para ello, en el capítulo 1 se centra en el análisis del registro sanitario de medicamente en Costa Rica, haciendo énfasis en las políticas que existen en el país, la normativa comunitaria centroamericana, así como las disposiciones

dentro el sistema público y privado de salud, incluido el papel del Ministerio de Salud, la CCSS y CCF, actores principales del tema.

En el capítulo 2, se detallan las limitaciones que impone el otorgamiento de un registro sanitario en la comercialización, prescripción, despacho y publicidad de medicamentos.

Las regulaciones para los medicamentos sin registro sanitario otorgado por el Ministerio de Salud se analizan en el capítulo 3, además se define este concepto. Asimismo, examina una serie de investigaciones respecto a la administración de medicamentos en estas condiciones, estudia casos judiciales y la importancia del uso en Costa Rica de medicamentos sin registro sanitario.

En el capítulo 4 se analiza el uso fuera de indicaciones aprobadas u *off label*. Se razona respecto a las diferencias en terminología entre las normativas de diversos países y las experiencias de estos con el uso *off label*. Se profundiza en casos de la justicia constitucional de Costa Rica asociados al uso de medicamentos fuera de indicaciones, así como su uso en el marco de la pandemia por COVID-19.

El capítulo 5 se centra en el uso compasivo de medicamentos y su definición. Estudia la regulación internacional respecto a este, su uso en el marco de la pandemia por COVID-19. Se profundiza en la normativa nacional de la investigación clínica, el uso compasivo de medicamento en el país y diversos casos judiciales.

En el capítulo 6 se analiza la responsabilidad penal, civil y administrativa que puede existir en los supuestos de uso en condiciones especiales. Se analizan

distintos ámbitos de responsabilidad del profesional sanitario, de la institución prestadora del servicio y de la autoridad regulatoria.

La investigación se basa principalmente en el análisis de documentación emitida por organismos relacionados con la temática, con un enfoque jurídico y especial detalle en aspectos técnicos farmacéuticos.

Los términos de uso sin registro, uso *off label* y uso compasivo de medicamentos se analizan a partir del planteamiento del concepto aceptado por la doctrina, ejemplos de la práctica clínica y casos judiciales. Lo cual permite contrastar la forma como se utilizan los medicamentos y cómo se regula en los diferentes países.

Se realiza una mención especial al caso de COVID-19 en vista que la falta de tratamientos para tratar el virus generó una gran presión por utilizar medicamentos experimentales, *off label*, sin registro o por uso compasivo para tratar a las personas enfermas.

A partir de la información analizada se establecen aspectos del régimen de responsabilidad de los profesionales sanitarios respecto al tema.

Se pretende que al leer el capítulo 1 y 2 se comprenda el concepto de registro sanitario, se identifiquen las diferentes normas aplicables para otorgar autorizaciones de uso para medicamentos, así como el rol de la CCSS y el CCF en Costa Rica. Trata el caso especial del registro de medicamentos biológicos y aquellos que requieren demostrar bioequivalencia, lo cual plantea un escenario distinto al de los medicamentos tradicionales de síntesis química. También, se busca resaltar las limitaciones que genera el registro sanitario al suministro de medicamentos.

En los capítulos 3 a 5 se detallan las características propias de cada uso especial que les confiere un término aparte. Se apuntan los errores y confusiones que surgen en los profesionales sanitarios y juristas como consecuencia de las similitudes en las regulaciones correspondientes, o bien, que a falta de normativas generan las confusiones incluso entre los profesionales de la salud y de derecho. Asimismo, se estudian los casos judiciales en Costa Rica que involucran los usos especiales de los medicamentos. A la vez, se profundiza en el panorama internacional de cada caso y se realiza un análisis del uso de tratamientos en condiciones especiales en el marco de la pandemia por COVID-19.

A partir de la lectura de las secciones previas, se evidenciará el dilema creado para el profesional de la salud en cuanto no se puede dejar al paciente sin ningún tratamiento, pero, se debe garantizar la seguridad del paciente. De aquí que nazca la necesidad de diferenciar cada una de las condiciones especiales en el ámbito público y privado, con el fin de establecer la responsabilidad penal, administrativa o civil asociada a cada uno de los actores. Es así como se llega al capítulo 6 con un análisis integral de la responsabilidad profesional, del sistema de salud o del propio Estado asociada con el uso de medicamentos en estas condiciones.

Como se evidencia a lo largo de este documento, la investigación permite identificar las contradicciones y vacíos que existe en la normativa costarricense respecto del uso de estos medicamentos, lo cual plantea riesgos importantes para los profesionales sanitarios, pero principalmente para las personas usuarias de los servicios de salud.

El uso de medicamentos sin registro sanitario, en indicaciones no aprobadas o el uso compasivo es un tema muy poco analizado por la doctrina jurídica, lo cual, junto con la escasa investigación científica al respecto, genera que las formas de atribuir responsabilidad en caso de daños sea un tema muy relevante para la población.

Comprender las diferencias entre cada tipo de uso especial es esencial para evitar las confusiones en la práctica clínica diaria, así como para evitar ambigüedades en la normativa costarricense. Así mismo, esta aclaración es necesaria para establecer la responsabilidad penal, administrativa o civil asociada a cada uno de los actores.

Capítulo 1. Análisis del registro sanitario de medicamentos en Costa Rica

1.1. Concepto de registro sanitario de medicamentos

La OMS ha definido una autorización de comercialización como “un documento oficial emitido por la autoridad reguladora de medicamentos competente con el fin de autorizar la comercialización o distribución gratuita de un producto después de la evaluación de seguridad, eficacia y calidad”.[1]

Según la OMS, se debe establecer, entre otros, el nombre del producto, la forma farmacéutica, la fórmula cuantitativa (incluidos los excipientes) por dosis unitaria (utilizando DCI o nombres genéricos nacionales cuando existan), la vida útil y las condiciones de almacenamiento, y características del empaque. Se debe especificar la información en la que se basa la autorización (ej., “El o los productos deben ajustarse a todos los detalles proporcionados en su solicitud y cualquier modificación debe ser notificada”). También contiene la información del producto aprobado para los profesionales de la salud y el público, la categoría de venta, el nombre y la dirección del titular y el período de validez de la autorización.

Una vez que se ha otorgado la autorización de comercialización a un producto, se incluye en una lista de productos autorizados (el registro) y con habitualmente se dice que está “registrado” o que “tiene registro”. En ocasiones, la autorización de comercialización también puede denominarse “licencia” o “licencia de producto”.

Cada país cuenta con una organización propia para otorgar estas autorizaciones de comercialización o registros sanitarios. Dos de las agencias reguladoras de

[1] World Health Organization, «Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for drug regulatory authorities –regulatory support series no. 005», WHO Technical Report Series, 2010, https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GoodDistributionPracticesTRS957Annex5.pdf.

medicamentos más importantes del mundo son la FDA de EEUU y la EMA que pertenece a la UE. La FDA tiene competencia en todo el país, sin embargo, la EMA es una agencia supranacional que plantea regulaciones generales, las cuales luego deben ser adoptadas por cada país de la UE.

La FDA como agencia federal tuvo su origen en 1906 con la promulgación de la "Pure Food and Drugs Act".[2] Con la emisión de la "Federal Food, Drug and Cosmetic Act" en 1938 se marcó el inició la regulación actual de medicamentos en EEUU.[3]

La EMA inició su funcionamiento en 1995 y mediante el Reglamento (CE) N.° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 se establecieron los procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario.[4] Este reglamento tiene por objeto el establecimiento de procedimientos comunitarios para la autorización, el control y la farmacovigilancia en lo relativo a los medicamentos de uso humano y veterinario, así como la creación de una EMA.

La catástrofe con el medicamento talidomida que fue prescrita a mujeres en periodo de lactancia y produjo el nacimiento de miles de personas con focomelia generó que se establecieran rigurosas normas preventivas que garantizaran

---

[2] Estados Unidos, «Pure Food and Drug Act», Pub. L. No. 34 U.S. Stats. 768, § 3915, 768 (1906), https://medicalmarijuana.procon.org/wp-content/uploads/sites/37/pure-food-and-drug-act-1906.pdf.

[3] Estados Unidos, «Federal Food, Drug, and Cosmetic Act», Pub. L. No. 75-717 (1938), https://catalog.archives.gov/id/299847.

[4] El Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea, «Procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos.», Pub. L. No. 726/2004, DOUE-L-2004-80948 (2004), https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2004-80948.

adecuados controles de calidad en la producción y la comercialización de medicamentos.[5]

La importancia de las autorizaciones por parte de agencias reguladoras surge de la obligación de los estados de asegurar que la adquisición, prescripción, dispensación y administración de medicamentos cumpla con las mejores prácticas para ayudar a garantizar un uso eficaz, seguro y de la más alta calidad de todos los medicamentos. Se pretende proteger a las personas del uso de medicamentos y que exista un correcto análisis del balance entre el riesgo del uso y el beneficio que podría existir.

En Costa Rica no se cuenta con una agencia reguladora independiente, sino que el Ministerio de Salud del país es el encargado de otorgar los registros sanitarios.

1.2. Competencias del Ministerio de Salud en la autorización de medicamentos

El registro sanitario de un medicamento es un procedimiento administrativo obligatorio, es la clave para ejercer un control legal y preventivo de los medicamentos con el fin de velar por su calidad, seguridad, eficacia y uso correcto. Con ese propósito se evalúa la información necesaria que el solicitante del registro, legalmente capacitado para pedirlo, debe proporcionar a la autoridad y que se refiere esencialmente a información científica y técnica sobre el producto y datos administrativos generales.

La importación de medicamentos y su distribución solo es permitida a las personas jurídicas o físicas inscritas ante el Ministerio de Salud, previa

[5] Christian Lenk y Gunnar Duttge, «Ethical and Legal Framework and Regulation for Off-Label Use: European Perspective», *Therapeutics and Clinical Risk Management* 10 (12 de julio de 2014): 537-46, https://doi.org/10.2147/TCRM.S40232.

autorización y registro ante el Colegio de Farmacéuticos, de conformidad con las disposiciones legales y reglamentarias correspondientes.

La ley que contempla los aspectos generales de todo lo relacionado con salud en Costa Rica es la LGS.[6] Regula todo el sistema de salud del país, contiene normas específicas para profesionales en salud y los aspectos más relevantes relacionados con el comercio de medicamentos.

La obligación de registrar medicamentos está contenida en el artículo 113 de la LGS, el cual señala que el registro de todo medicamento se debe realizar ante el Ministerio donde se practicará la inscripción cuando proceda según las disposiciones reglamentarias correspondientes. Dicha inscripción estará a cargo de un Organismo Técnico cuya integración y funciones serán determinadas por la Ley Orgánica del Ministerio y el Reglamento respectivo.

La autorización de cualquier medicamento y de su uso debe ser brindada por el Ministerio de Salud. Las leyes costarricenses no contemplan ninguna posibilidad de utilizar un uso que no haya sido aprobado previamente por el Ministerio de Salud de Costa Rica. Esta disposición no es un requisito burocrático, sino que es el fundamento del uso adecuado de medicamentos. Es la garantía que tienen los costarricenses de que los medicamentos que se utilizan en el país son seguros, eficaces y de calidad.

El registro de todo medicamento dura cinco años, salvo que las infracciones en la elaboración, comercio o uso en que haya incurrido su titular, o experiencias demostrativas de que el producto es inseguro o ineficaz en los términos en que

[6] Asamblea Legislativa, «Ley General de Salud», Pub. L. No. N° 5395, 1122 (1973), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=6581&nValor3=0&strTipM=TC.

fue autorizado y registrado, hagan procedente su cancelación o la modificación que corresponda.

Debe señalarse que la Ley Orgánica del Ministerio de Salud, Ley 5412, no dispone la forma como se debe integrar este Organismo Técnico que refiere el artículo 13.[7] El proceso de autorización en el país se realiza por medio de una dependencia del Ministerio de Salud, la Unidad de Registros, que pertenece a la Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario, que a su vez depende de la Dirección General de Salud.

La Unidad de Registros está integrada por un amplio equipo de profesionales en farmacia, medicina y química. Todos los productos de interés sanitario que se comercialicen en el país deben solicitar su autorización a esta instancia y presentar los requisitos que la normativa específica solicite.

La información aportada por el solicitante es revisada detalladamente por los profesionales que se aseguran de la seguridad, eficacia y calidad de los productos. Una vez que se otorga esta autorización, los productos se pueden comercializar en el país.

El fundamento de este procedimiento es que se materialice la obligación que tiene el Estado, por medio del Ministerio de Salud, de asegurar que los productos son adecuados para el consumo humano. Que el fabricante del producto ha cumplido con regulaciones nacionales e internacionales para que el producto no signifique un riesgo para la salud de la población.

---

[7] Asamblea Legislativa, «Ley Orgánica del Ministerio de Salud», Pub. L. No. 5412 (1973), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_norma.aspx?param1=NRM&nValor1=1&nValor2=8204&nValor3=96263&strTipM=FN.

El Ministerio de Salud ha propuesto la posibilidad de sustituir la presentación de documentos técnicos por una declaración jurada, en la cual el titular indique que cumple con todos los requisitos. Sin embargo, estas acciones administrativas han sido detenidas judicialmente.

La Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia de Costa Rica (en adelante Sala Constitucional) en el año 2011 indicó que las condiciones para el registro de productos que puedan incidir directamente en la salud de las personas, tales como los medicamentos, se encuentran plenamente justificadas en la obligación del Estado de garantizar el derecho fundamental a la salud. De forma tal que este Ministerio de Salud tiene la obligación de verificar las condiciones de los medicamentos, sometiéndolos a los estudios requeridos para que puedan ser registrados y vendidos con la seguridad de que ejercen una acción farmacológica eficaz.

Según la Sala Constitucional, no es constitucionalmente válido eliminar los requisitos técnicos necesarios que aseguren y garanticen que éstos sean expedidos en el mercado público o privado, con niveles mínimos de calidad, eficacia y seguridad, por la urgencia de eliminar la gran cantidad de solicitudes de registros sanitarios de medicamentos o productos. La declaración jurada, es un instituto que obliga a decir la verdad con relación a hechos propios (art. 311 del Código Penal), mas no tiene la virtud de sustituir en el procedimiento de inscripción de medicamentos, el estudio técnico que respalda y garantiza que dos productos son equivalentes farmacéuticos y que sus efectos serían esencialmente los mismos que el medicamento original”.[8]

[8] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 12384 - 2011. Expediente 10-013013-0007-CO. 09 de Setiembre del 2011., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-524585 (2011).

La Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia de Costa Rica, en orden a las prerrogativas del Ministerio de Salud para el registro de medicamentos en el 2008 indicó que, para garantizar el derecho a la salud y a la vida, es esencial la adopción por parte del Estado, de medidas de control efectivo de la calidad de medicamentos de consumo humano. Es deber del Estado, en beneficio de la salud y seguridad de los consumidores de medicamentos, asegurar que éstos son expedidos en el mercado público o privado, con niveles mínimos de calidad, eficacia y seguridad.[9]

Es posible que un medicamento sea autorizado para un determinado uso en el país, pero esto no quiere decir que se autoriza su uso para cualquier enfermedad, sino que cada indicación de uso debe ser autorizada por el Ministerio de Salud. Este trámite administrativo es realizado también por la Unidad de Registros. El fundamento de este proceso es el artículo 115 de la LGS, el cual dispone que todas las modificaciones en el nombre de un medicamento, en su fórmula, en la forma de su dosificación, en el envase y contenido de la rotulación que le acompaña, o en la publicidad, requerirá de permiso previo del Ministerio.

Cabe señalar que los permisos no se otorgan de manera antojadiza por parte de la autoridad sanitaria, sino que responden a la procura de salvaguardar la salud de la población; el otorgamiento del registro para un medicamento, para una dosis o una indicación concreta limita el uso para otras indicaciones o incluso dosis. No es posible para un profesional que prescribe experimentar con los pacientes en indicaciones con escaza evidencia científica o sin comprobar su seguridad.

[9] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 05402 - 2008. Expediente 08-005135-0007-CO. 09 de Abril del 2008., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-408102 (2008).

1.3. Normativa centroamericana para el registro sanitario

Costa Rica es parte del SICA, constituido en 1991 con la firma del Protocolo de Tegucigalpa, que reformó la ODECA, de 1962. Este tratado fue ratificado por Costa Rica mediante la ley N.º 7629.[10]

En el ámbito farmacéutico, incluida la armonización del registro de medicamentos, se han generado muchas normas técnicas a partir del Protocolo de Tegucigalpa, por medio de los denominados Reglamentos Técnicos Centroamericanos.

El artículo 55 del Protocolo contempla que los actos administrativos emanados de los órganos que conforman el Subsistema de Integración Económica deben ser plasmados en resoluciones, reglamentos, acuerdos o recomendaciones, según sea el caso.

En el caso de reglamentos técnicos, estos se incorporan a la normativa costarricense por medio de un Decreto Ejecutivo. Este acto administrativo determina el rango normativo que tiene el reglamento en el ordenamiento jurídico. Por lo tanto, un Reglamento Técnico Centroamericano tiene el mismo nivel que un decreto ejecutivo.

Este asunto fue analizado por la PGR al evacuar una consulta que planteó el Colegio de Médicos Veterinarios, el cual solicitaba que se emitiera criterio respecto al valor jurídico del Reglamento "Técnico Centroamericano RTCA

[10] Asamblea Legislativa, «Protocolo de Tegucigalpa de la Carta de la ODECA», Pub. L. No. 7502 (1995), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=27652&nValor3=29254&strTipM=TC.

65.05.51:08 Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. Requisitos de Registro Sanitario y Control" y su relación con respecto a normas inferiores.[11]

La PGR concluyó que el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 65.05.51:08 fue introducido a nuestro ordenamiento jurídico por vía del Decreto Ejecutivo N.º 36605-COMEX-MEIC-MAG, por lo cual tiene el rango normativo de un "Decreto Ejecutivo". En aplicación del artículo 6 de la LGAP N.º 6227, las disposiciones del Decreto Ejecutivo N.º 36605-COMEX-MEIC-MAG prevalecerán sobre cualquier norma inferior sobre la cual se presente un choque normativo.[12] En caso de contradicción de una norma de rango inferior con el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 65.05.51:08, prevalece lo dispuesto en este Decreto Ejecutivo.

Los requisitos específicos que se deben presentar para el registro de medicamentos de síntesis química se describen en el Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos, Medicamentos para uso humano. Reg. Sanitario. Procedimiento para Reconocimiento Mutuo de Registro Sanitarios de Medicamentos para Uso Humano.[13]

---

[11] Procuraduría General de la República de Costa Rica, Dictamen C-252-2015. Expediente C-252-2015. 11 de setiembre de 2015., http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Pronunciamiento/pro_ficha.aspx?param1=PRD&param6=1&nDictamen=19149&strTipM=T (2015).

[12] Asamblea Legislativa, «Ley General de la Administración Pública. N° 6227.», Pub. L. No. 6227 (1978), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=13231.

[13] Poder Ejecutivo, «Publica Resolución N° 333-2013 (COMIECO-LXVI) de 12/12 /2013 y anexos: Reg.RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos, Medicamentos para uso humano. Req. Reg. Sanitario anexo 1. Procedimiento para Reconocimiento Mutuo de Reg. Sanitarios medicamentos anexo 2», Pub. L. No. N° 38414-COMEX-MEIC-S (2014), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=77461&nValor3=0&strTipM=TC.

Parte de la documentación que se debe presentar a la autoridad sanitaria está contenida en diversos reglamentos, entre ellos: El RTCA 11.01.02:04 Productos Farmacéuticos Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano, Decreto Ejecutivo 38414, N.º 38414-COMEX-MEIC- S.;[14] RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano; [15] RTCA 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos. Reglamento de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos;[16] RTCA 11.03.47:07 Productos Farmacéuticos, Medicamentos para Uso Humano, Verificación de la Calidad;[17] y el Reglamento del Control Estatal de Medicamentos.[18]

Todos estos reglamentos técnicos o disposiciones administrativas, junto con directrices y circulares del Poder Ejecutivo detallan los requisitos básicos que se deben presentar ante el Ministerio de Salud y sobre el cual se otorgan los registros sanitarios.

---

[14] Poder Ejecutivo, «RTCA 11.01.02:04 Productos Farmacéuticos Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano, Decreto Ejecutivo 38414, N° 38414-COMEX-MEIC- S.», Pub. L. No. 37081 (2012), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=72437.

[15] Poder Ejecutivo, «Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso Humano. Nº 36638-COMEX-S-MEIC», Nº 36638-COMEX-S-MEIC § (2011), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=70606&nValor3=85364&strTipM=TC.

[16] Poder Ejecutivo, «Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos. Reglamento de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos», Pub. L. No. Decreto Ejecutivo 33725 (2007), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=59896&nValor3=75461&strTipM=TC.

[17] Poder Ejecutivo, «Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.47:07 Productos Farmacéuticos, Medicamentos para Uso Humano, Verificación de la Calidad», Pub. L. No. Decreto Ejecutivo 34480 (2008), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=63033&nValor3=72240&strTipM=TC.

[18] Poder Ejecutivo, «Reglamento de control estatal de Medicamentos», Pub. L. No. Decreto Ejecutivo 29444-S (2001), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=46283.

Este elenco de reglamentos técnicos centroamericanos establece los requisitos mínimos que debe presentar el fabricante para que se otorgue la autorización de comercialización. El proceso debe realizarlo en cada país y la autoridad reguladora de cada país es la que delimita las condiciones de la aprobación. Esto implica que un mismo medicamento puede tener indicaciones de uso diferentes en cada país incluso de la región centroamericana.

La información contenida en los registros sanitarios es de gran importancia, porque contempla la información de las indicaciones, contraindicaciones, interacciones, efectos adversos, dosis y administración. La obtención de este permiso limita la utilización que se le puede dar a un medicamento, pues no se puede prescribir el medicamento para indicaciones que no hayan sido aprobadas por la autoridad sanitaria, al igual que la compañía que registra el medicamento no puede promover su uso en indicaciones para las que no tenga permiso.

1.4. Registros sanitarios especiales

1.4.1. Medicamentos que requieren demostrar bioequivalencia

En el año 1998, se realizó una reforma al artículo 38 del Reglamento Establecimientos Farmacéuticos Privados,[19] para incluir que el farmacéutico tendrá la obligación de ofrecer al consumidor cuando lo hubiere, un producto de nombre genérico con equivalencia terapéutica al medicamento prescrito por el médico, salvo que éste indique lo contrario en la receta. La equivalencia

[19] Poder Ejecutivo, «Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos Privados», Pub. L. No. Decreto Ejecutivo 16765 (1985), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=59397.

terapéutica será determinada por el Ministerio de Salud de acuerdo con los procedimientos que establezca.[20]

En 1999, se presentó una acción de inconstitucionalidad en contra el Ministerio de Salud, en vista que no se solicitan estudios de bioequivalencia.[21] Se indica que el Ministerio de Salud no solicita estudios que demuestren que el medicamento cuyo registro se solicita actúa en el organismo humano de la misma forma que el primeramente registrado, por lo que no puede verificar en forma veraz que el producto es seguro para el consumo humano y que cumple con la función terapéutica que se le atribuye. Así, dos fármacos que tienen el mismo principio activo, pero que fueron fabricados con excipientes distintos mediante un proceso de fabricación disímil, o que se envasan de forma diferente, pueden tener reacciones distintas en el organismo humano, con lo que no se verifica su seguridad y efectividad.

El tribunal constitucional se refirió, ampliamente, al tema de la bioequivalencia, indicó que el Estado no puede permanecer inactivo ante la puesta a disposición de médicos y pacientes de un nuevo medicamento que pueda resultar ineficaz y peligroso para la salud. Si bien es cierto la libertad de comercio está protegida constitucionalmente, no es un derecho irrestricto, ya que puede ser limitado cuando está en juego la salud pública. Por tal motivo, el Ministerio de Salud tiene la obligación de verificar las condiciones de todos medicamentos, sometiéndolos a los estudios requeridos para que puedan ser registrados y vendidos, con la seguridad de que ejercen una acción farmacológica eficaz. (...) Consideró la Sala,

---

[20] Poder Ejecutivo, «Reforma Reglamento Establecimientos Farmacéuticos Privados», Pub. L. No. Decreto Ejecutivo 27201 (1998), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=29048&nValor3=30722&strTipM=TC.

[21] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 12226 - 2001. Expediente 99-001713-0007-CO. 28 de Noviembre del 2001., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-184389 (2001).

que la omisión del Ministerio de Salud de solicitar estudios de bioequivalencia para el registro sanitario de medicamentos violenta el derecho a la salud de las personas, quienes eventualmente, pudieron verse perjudicadas por el consumo de medicamentos genéricos (…)".

En el año 2000 se modificó el Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos, el cual en su artículo 29 disponía que para la inscripción de productos farmacéuticos multiorigen de riesgo sanitario, debían presentarse estudios de equivalencia terapéutica. Sin embargo, no se indicaban las condiciones específicas que debían cumplir tales estudios de bioequivalencia.

A pesar de que se emitió la sentencia de 1999, en el 2003 seguía sin exigirse la presentación de estudios de bioequivalencia para el registro sanitario de medicamentos, por lo cual se presentó una acción de inconstitucionalidad ante la Sala Constitucional.[22] La acción planteó que en Costa Rica no existen normas que exijan estudios previos de "bioequivalencia", que son procedimientos científicos que permitirían asegurar a los médicos, pacientes y consumidores que los llamados medicamentos genéricos tienen la misma equivalencia terapéutica que los medicamentos "de marca" (innovador). Adicionalmente se planteó que el decreto desconoce el derecho de los consumidores de elegir libremente los productos que desea y puede adquirir y la dirección del consumidor que el Estado obliga a través del decreto, afecta sensiblemente el derecho tutelado en el numeral 46 constitucional,[23] amén de que la intervención del farmacéutico

[22] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 03482 - 2003. Expediente 00-002911-0007-CO. 02 de Mayo del 2003., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-240496 (2003).

[23] Artículo 46: - (…) Los consumidores y usuarios tienen derecho a la protección de su salud, ambiente, seguridad e intereses económicos; a recibir información adecuada y veraz; a la libertad de elección, y a un trato equitativo. El Estado apoyará los organismos que ellos constituyan para la defensa de sus derechos. La ley regulará esas materias.

mina la confianza de la prescripción del médico tratante, que ha tomado en cuenta las especiales circunstancias del paciente.

En este caso, la Sala Constitucional consideró que la acción parte de una errónea lectura de la norma impugnada, al entender que el farmacéutico debe imponer una sustitución de productos cuya equivalencia no esté demostrada y contra la voluntad del médico tratante. El artículo impugnado únicamente exige al farmacéutico ofrecer un medicamento de los denominados genéricos con equivalencia terapéutica, cuando lo haya, y nunca en contra de lo que el médico tratante prescriba, además, sólo en tanto esa equivalencia haya sido determinada por el Ministerio de Salud, a quien legalmente corresponde. De ahí que, en virtud del Decreto, el farmacéutico no puede ofrecer medicamentos genéricos cuya equivalencia terapéutica no haya sido determinada por el Ministerio de Salud; tampoco puede ofrecerlo si el médico tratante desaprueba la sustitución; hay que añadir, además, que la norma no obliga al paciente a adquirir el sustituto propuesto, sino que, únicamente, amplía sus posibilidades de elección.

La Sala Constitucional declaró sin lugar la acción de inconstitucionalidad y consideró que no hay disconformidad del artículo impugnado con el Derecho de la Constitución. Desde el punto de vista de los derechos de los consumidores y, en particular, de lo reconocido en el artículo 46 constitucional, la norma instituye un mecanismo que permite al consumidor recibir información sobre otros posibles medicamentos; se trata de ampliar sus posibilidades de elección. Por otra parte, la decisión del médico tratante, en quien recae la responsabilidad fundamental sobre el paciente, no se ve disminuida, debido a que el propio médico, si considera que el medicamento innovador recetado al paciente no puede ser sustituido, así debe indicarlo.

La Defensoría de los Habitantes de la República, en el 2004, presentó una acción de inconstitucionalidad en contra de la omisión del Poder Ejecutivo de aprobar el Reglamento de Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia que refiere el Transitorio I del Decreto Ejecutivo número 28466S del 29 de febrero del 2000. Acusa que, a pesar de estar dispuesta la posibilidad de reglamentación señalada, la autoridad recurrida ha omitido cumplir con la misma, lo cual no permite implementar un sistema eficiente de verificación de seguridad de los medicamentos que se comercializan en el país, sea para uso privado o en el sistema de seguridad social, situación que por demás está señalar, es obligación que le corresponde al Estado

A pesar de la obligación del profesional de farmacia de ofrecer al consumidor un producto de nombre genérico con equivalencia terapéutica, el Ministerio de Salud no promulgó el reglamento con las especificaciones de las condiciones de los productos que requieran demostrar su equivalencia terapéutica hasta el año 2005.[24]

En 2008, el Tribunal Constitucional declaró con lugar la acción de inconstitucionalidad interpuesta contra la omisión atribuida al Poder Ejecutivo de dictar, dentro de un plazo razonable, la normativa que regula los estudios de equivalencia terapéutica de los productos farmacéuticos de riesgo sanitario, así como también, la omisión de actualizar, regularmente, las listas de productos farmacéuticos de riesgo sanitario.[25] Asimismo, se declaró inconstitucional la

[24] Poder Ejecutivo, «Reglamento para el registro sanitario de los medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica», Pub. L. No. Decreto Ejecutivo 32470 (2005), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=55246.

[25] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 01003 - 2008. Expediente 04-011870-0007-CO. 23 de Enero de 2008., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-407622 (2008).

omisión del Ministerio de Salud de tomar las previsiones presupuestarias correspondientes para poner en práctica estos controles en un plazo razonable.

Desde el 2008, el Ministerio de Salud oficializó la lista de productos de referencia para iniciar con el registro de medicamentos que requieren demostrar bioequivalencia. La lista estaba compuesta por apenas 30 medicamentos.

El Ministerio de Salud exige la equivalencia terapéutica *in vivo* siguiendo la ponderación del riesgo sanitario. El listado priorizado consta de tres secciones:

1) Productos que requieren demostrar su bioequivalencia a través de documentación de estudios in vivo e in vitro. Estos productos podrán ser considerados equivalentes terapéuticos cuando demuestren la bioequivalencia con documentación de estudios *in vivo e in vitro*.

2) Productos a los que se les exigirá provisionalmente la presentación de documentos de bioequivalencia *in vitro*, pero que posteriormente deberán demostrar su bioequivalencia *in vivo*. Dichos productos no podrán ser considerados equivalentes terapéuticos hasta tanto no demuestren la bioequivalencia in vivo.

3) Productos que requieren demostrar su bioequivalencia únicamente a través de documentación de estudios in Vitro. Los productos incluidos en esta sección podrán ser considerados equivalentes terapéuticos cuando demuestren la bioequivalencia in vitro y presenten lo dispuesto en este reglamento.

Sólo los productos que hayan demostrado su equivalencia terapéutica siguiendo lo dispuesto en el reglamento puede indicar su carácter de equivalentes terapéuticos en el etiquetado.

En el 2022 la cantidad de medicamentos que requieren presentar estos estudios es de apenas 53 productos, de los miles de medicamentos registrados. Esto implica que la mayoría de los medicamentos multiorigen que se utilizan en el país no cuenta con la garantía mínima de que existirá eficacia terapéutica al ser utilizados por la población. Los estudios de bioequivalencia presentados por la industria para obtener el registro sanitario no son puestos disposición por el Ministerio de Salud para que cualquier persona los pueda analizar, sino que son tratados de manera confidencial.

La situación del registro sanitario de estos medicamentos que requieren demostrar bioequivalencia muestra las dificultades que existen para que se emita normativa acorde a la realidad científica para la protección de la salud de la población. Más de 25 años después que se dispuso la obligación de contar con medicamentos bioequivalentes y múltiples resoluciones de la Sala Constitucional que condenó al Ministerio de Salud por violación a derechos constitucionales, la mayoría de los medicamentos que se comercializan en el país no cuenta con los estudios necesarios.

1.4.2 Registro sanitario de Medicamentos biológicos

Los medicamentos biológicos se definen como un producto farmacéutico que ha sido elaborado con materiales de partida (de los cuales se fabrica o de los que se extrae el principio activo) de origen biológico, tales como microorganismos, órganos y tejidos de origen animal o vegetal, células o fluidos (incluyendo sangre y plasma) de origen humano o animal y los diseños celulares (sustratos celulares, sean o no recombinantes, incluidas las células primarias); así como los productos de origen biotecnológicos, los relacionados con la terapia génica o celular y los de naturaleza compleja o alta complejidad molecular de origen biológico que en

el futuro se considerarán a la luz de los conocimientos científicos y la experiencia reguladora obtenida hasta ese momento.

Los medicamentos biológicos se utilizan para múltiples patologías como el cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades agudas o crónicas. Se caracterizan por ser productos complejos, pues tienen grandes estructuras moleculares; muchos son producidos utilizando diversas líneas celulares, pueden ser inestables y tiene diversas propiedades fisicoquímicas. Además, son susceptibles a los cambios ambientales y en el proceso de manufactura, por lo que resulta difícil determinar diferencias estructurales debidas a cambios en el proceso de manufactura entre un biosimilar o el producto de referencia.[26]

Una diferencia entre los medicamentos tradicionales de síntesis química y los medicamentos biológicos es que para los primeros demostrar bioequivalencia entre el medicamento original y un medicamento genérico es suficiente para que sean considerados intercambiables; sin embargo, los medicamentos biológicos requieren de consideraciones especiales debido a la naturaleza de los materiales de origen y el proceso de fabricación.

El desarrollo de medicamentos biológicos requiere una alta inversión en investigación y desarrollo, con el fin de asegurar la calidad, seguridad y eficacia. Estos productos normalmente son protegidos mediante patentes de invención. Una vez que el período de protección termina, ingresan al mercado medicamentos biosimilares que contienen un principio activo similar al original, sin embargo, pueden existir múltiples diferencias en todo el medicamento.

[26] Freddy Arias Mora y Andrea Badilla Jiménez, «Análisis de la Intercambiabilidad de medicamentos biológicos en Costa Rica», *Bioderecho.es*, n.º 9 (30 de junio de 2020), https://doi.org/10.6018/bioderecho.371151.

Estos productos se registran siguiendo lo establecido en el Reglamento Técnico: RTCR 440:2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos.[27]

En el caso de medicamentos biosimilares debe presentarse el ejercicio de biosimilitud relacionado a la calidad en comparación al medicamento biológico de referencia, para determinar que las diferencias no tienen implicaciones en su seguridad y eficacia.

El ejercicio de biosimilitud debe hacerse tanto para el producto terminado como para el principio activo, y para ello se seguirán las guías internacionales de la OMS y en ausencia de éstas, se podrán utilizar las emitidas por la FDA, EMA o ICH. No obstante, lo anterior, se podrán adoptar como oficiales las guías de otros países, una vez que el Ministerio de Salud compruebe que son de aceptación internacional y sean oficializadas mediante Resolución Administrativa que se deberá publicar en el Diario Oficial La Gaceta junto con los instructivos, formularios y cualquier otro documento que corresponda y colocadas en la página Web del Ministerio de Salud.

Los medicamentos biológicos son productos complejos, tienen grandes estructuras moleculares. Muchos son producidos utilizando diversas líneas celulares, pueden ser inestables y tienen diversas propiedades fisicoquímicas. Son susceptibles a los cambios ambientales y en el proceso de manufactura. En general es difícil determinar diferencias estructurales debidas a cambios en el proceso de manufactura entre un biosimilar o el producto de referencia.[28]

---

[27] Poder Ejecutivo, «Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos», Pub. L. No. Decreto Ejecutivo Nº 37006-S (2011), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=72232&nValor3=113189&strTipM=TC.

[28] Bhupinder Sekhon y Vikrant Saluja, «Biosimilars: An Overview», *Biosimilars* 1 (marzo de 2011): 1-11, https://doi.org/10.2147/BS.S16120; Administración de Medicamentos y Alimentos de los

La eficacia, seguridad y el riesgo de inmunogenicidad de intercambiar un medicamento biológico por un biosimilar o por otro innovador ha generado amplias discusiones, McKinnon et al., en 2018, realizó una revisión sistemática de los resultados de estos intercambios en 63 publicaciones.[29] El estudio encontró que existen vacíos de evidencia sobre la seguridad del cambio entre los productos biológicos y sus biosimilares. Se necesitan ensayos clínicos y estudios de farmacovigilancia suficientemente potentes y analizados estadísticamente, con seguimientos a largo plazo y múltiples variaciones, para respaldar la toma de decisiones sobre la intercambiabilidad de biosimilares.

La OPS ha reconocido la necesidad de que las autoridades nacionales definan diferentes aspectos importantes asociados con el uso de los medicamentos biotecnológicos biosimilares, y uno de esos aspectos es la intercambiabilidad y sustitución del medicamento biotecnológico innovador y el biosimilar. Contrario a las múltiples recomendaciones de la OPS, el Ministerio de Salud de Costa Rica no ha regulado la intercambiabilidad de los medicamentos biológicos.

A pesar de esta falta de regulación nacional por parte del ente rector, en la Normativa de la LOM se estableció la posición técnica de la CCSS respecto a las *Consideraciones sobre la adquisición y uso institucional de medicamentos biológicos de* referencia y biosimilares registrados[30]. En esta posición técnica se regula la intercambiabilidad de medicamentos biológicos, y se establece una serie de aspectos técnicos y justificaciones para que la institución realice un intercambio automático de los productos biológicos.

Estados Unidos, «Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. Guidance for Industry.», abril de 2015, https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/scientific-considerations-demonstrating-biosimilarity-reference-product.

[29] Ross A McKinnon et al., «Biosimilarity and Interchangeability: Principles and Evidence: A Systematic Review», *BioDrugs : Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy* 32, n.º 1 (febrero de 2018): 27-52, https://doi.org/10.1007/s40259-017-0256-z.

[30] CCSS. Normativa de la lista Oficial De Medicamentos, actualizada al 12-2-2021. Pp. 22

Al igual que en el caso de la bioequivalencia, existe una clara omisión de parte del Ministerio de Salud de regular aspectos básicos en el registro sanitario de medicamentos biológicos, particularmente la intercambiabilidad.

1.5. Autorizaciones de importación en caso de investigación clínica o de emergencia

En casos excepcionales, de urgencia o de necesidad pública la LGS permite que se adquieran medicamentos no registrados en el país. Esta excepción está contenida en el artículo 117[31] y establece únicamente dos situaciones en las que es posible utilizar medicamentos no registrados:

a) En caso de urgencia o de necesidad pública
b) Para fines exclusivos de investigación

El primer supuesto está regulado en el Reglamento para la autorización para la importación y adquisición de medicamentos no registrados, Decreto Ejecutivo N.º 36358-S.[32] Este reglamento considera que existen en el país pacientes a los cuales es necesario prescribirles medicamentos que no se encuentran registrados ante el Ministerio de Salud, razón por la cual el Estado se ve obligado a establecer un procedimiento para garantizar a estas personas el tratamiento de sus enfermedades a través del acceso a esos medicamentos. Los requisitos

[31] El cual dispone que: El Ministerio de Salud, la Caja Costarricense de Seguro Social y cualquier otra entidad estatal, con funciones de salud pública o seguridad social, podrán adquirir medicamentos no registrados, en cualquier momento o circunstancia. En caso de urgencia o de necesidad pública, ese Ministerio podrá autorizar la importación de medicamentos no registrados. Para fines exclusivos de investigación, podrá autorizarse la importación, producción y uso de medicamentos no registrados, de conformidad con las disposiciones reglamentarias correspondientes.

[32] Poder Ejecutivo, «Reglamento para la autorización para la importación y adquisición de medicamentos no registrados», Pub. L. No. Nº 36358-S (2010), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=69580.

que debe presentar la persona interesada ante el Ministerio de Salud son Epicrisis suscrita por el médico prescriptor, con fecha de emisión no mayor de tres meses, receta del medicamento a autorizar y una copia simple del documento de identificación del paciente.

El artículo 8 de este decreto regula el segundo supuesto. Señala que para fines exclusivos de investigación se autorizará la importación, producción y uso de medicamentos no registrados. La autorización de las investigaciones clínicas está regulada por medio de la Ley Reguladora de Investigación Biomédica, ley 9234.[33]

La otra norma que regula la importación de medicamentos sin registro sanitario es el Reglamento para la autorización sanitaria para el desalmacenaje y adquisición de medicamentos no registrados por entidades estatales con funciones de salud pública o seguridad social y para la autorización del desalmacenaje en caso de necesidad pública, Decreto Ejecutivo N.º 42751-S.[34] Esta norma tiene el objetivo de regular las autorizaciones para la adquisición de medicamentos no registrados por parte de la CCSS y cualquier otra entidad estatal con funciones de salud pública o seguridad social de conformidad con lo establecido en el artículo 117 de la LGS, incluidas las autorizaciones para la importación de medicamentos no registrados por parte de dichas entidades en caso de necesidad pública.

---

[33] Asamblea Legislativa, «Ley Reguladora de Investigación Biomédica», Pub. L. No. 9234 (2014), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=77070.

[34] Poder Ejecutivo, «Reglamento para la autorización sanitaria para el desalmacenaje y adquisición de medicamentos no registrados por entidades estatales con funciones de salud pública o seguridad social y para la autorización del desalmacenaje en caso de necesidad pública», Pub. L. No. 42751 (2020), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=93250&nValor3=0&strTipM=TC.

Los permisos de importación que se otorgan con base en el artículo 117 de la LGS son temporales y excepcionales, conforme a los señalado por la Sala Primera de la Corte Suprema de Justicia, en 2016.[35] En este caso, una empresa pretendía vender a la CCSS yodo radioactivo en cápsulas, por medio de su participación en una licitación pública. Uno de los requisitos que solicitaba la licitación pública era aportar el certificado de registro sanitario. Sin embargo, en su lugar se aportó una "resolución de autorización" para importar el producto licitado, extendida por la Unidad de Normalización del Ministerio de Salud. La institución aseguradora no le permitió participar en el concurso en vista de la falta del requisito, por lo cual planteó una demanda y pretendía el pago de daños y perjuicios irrogados. El Tribunal Contencioso Administrativo y Civil de Hacienda, Sección Sexta, declaró sin lugar la demanda.

La parte actora formuló un recurso de casación, el cual la Sala I rechazó indicando que no es de recibo la tesis de la accionante, según la cual, al contar con acto autorizante para importar y comercializar los medicamentos de examen, ello se imponía o equiparaba las reglas del pliego, puesto que evidentemente, se estaba ante una compra normal del medicamento, no sustentada en un estado de urgencia o necesidad. Mas aún, en el caso concreto se trataba de un concurso, cuyas reglas son de acatamiento obligatorio.

La obligación de registrar los medicamentos para poder comercializarlos normalmente en el país por parte de empresas privadas es muy clara. Únicamente en situaciones muy calificadas se permite la importación de estos productos sin contar con el registro sanitario.

[35] Sala Primera de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 00219 - 2016. Expediente 12-006163-1027-CA. 10 de Marzo del 2016., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0034-666198 (2016).

1.6. Competencias del Comité Central de Farmacoterapia de la CCSS.

La LGS establece claramente la competencia exclusiva del Ministerio de Salud de Costa Rica para la autorización de medicamentos que se utilizan en el país (Ver artículos 55, 106, 115, 117).

Debido a la creciente disponibilidad de medicamentos en el mercado y con base en la obligación del Ministerio de Salud de controlar los medicamentos que se utilizan en el país, además de la necesidad de establecer normas técnicas oficiales, en 1982, se promulgó el Reglamento del Formulario Terapéutico Nacional, Decreto Ejecutivo 13878.[36] Este decreto fue derogado en 1989 por el Decreto 19343-S, el cual está vigente hasta la fecha.[37]

El Formulario Terapéutico Nacional es el instrumento normativo que contiene la relación oficial de medicamentos que deben ser utilizados por servicios públicos de salud, según el artículo 1 del reglamento, no se aplica a los servicios privados; por lo cual, para el sector privado no existe un formulario que contenga las normas técnicas para uso privado. Contiene, además, las informaciones terapéuticas necesarias para la orientación en su uso. Esto se hizo con fundamento en el artículo 55 de la LGS que señala que los profesionales autorizados legalmente para prescribir medicamentos y los autorizados para despacharlos deberán atenerse a los términos de las farmacopeas declaradas oficiales por el poder Ejecutivo y quedan, en todo caso, sujetos a las

---

[36] Poder Ejecutivo, «Reglamento del Formulario Terapeútico Nacional», Pub. L. No. 13878 (1982), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=18090&nValor3=19302&strTipM=TC.

[37] Poder Ejecutivo, «Reglamento del Formulario Terapéutico Nacional», Pub. L. No. 19343 (1989), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=18802&nValor3=0&strTipM=TC.

disposiciones reglamentarias y a las órdenes especiales que dicho Poder dicte, para el mejor control de los medicamentos y el mejor resguardo de la salud y seguridad de las personas.

Se creó un Comité Técnico como organismo auxiliar y asesor del Ministerio de Salud, con miras a la constante revisión y actualización del Formulario Terapéutico Nacional. El Comité se integra por el ministro de salud o su delegado, un representante de la Caja Costarricense de Seguro Social, un representante del Instituto Nacional de Seguros, un representante del Colegio de Médicos y Cirujanos, un representante del Colegio de Farmacéuticos, un Farmacólogo y un experto en administración de servicios de salud.

El reglamento contiene un anexo con el listado de medicamentos aprobados por el Ministerio de Salud. El listado fue actualizado en 1994 y en 1997 mediante los Decretos Ejecutivos 23806 y 26139, respectivamente.[38] Desde hace 25 años la norma no se actualiza, así que el país actualmente no cuenta con un formulario terapéutico emitido por la autoridad sanitaria.

El Formulario Terapéutico Nacional es la norma emitida por el Ministerio de Salud que sirve de fundamento para el uso de medicamentos. Con base en un criterio técnico, es posible modificar los medicamentos y las indicaciones de los medicamentos. Según dispone el artículo 10 del propio decreto, todas las solicitudes para modificar el Formulario Terapéutico Nacional serán resueltas en

[38] Poder Ejecutivo, «Sustituye Anexo Reglamento Formulario Terapéutico Nacional», Pub. L. No. 23806 (1994), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=21693&nValor3=74669&strTipM=TC; Poder Ejecutivo, «Emite Formulario Terapéutico Nacional», Pub. L. No. 26139 (1997), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=64394&nValor3=74656&strTipM=TC.

definitiva por el Ministerio de Salud, mediante la promulgación del respectivo decreto.

El Reglamento, en su artículo 16, impone la obligación a las instituciones del Sector Público de Salud, de confeccionar su formulario básico de medicamentos con normas administrativas y de información terapéutica, concordantes con el Formulario Terapéutico Nacional. Para tales efectos y para velar correctamente por la aplicación del Reglamento, cada institución tendrá en su seno un Comité de Farmacoterapia, que será quien tendrá también la responsabilidad de aprobar la compra de productos farmacéuticos que no están incluidos en el Formulario Terapéutico Nacional en casos de excepcional urgencia y necesidad. En todo caso, esta determinación deber ser puesta en conocimiento del Comité con la información y datos que sean necesarios para justificar esa medida.

De esta manera, se fundamenta la creación del CCF. El CCF tiene un reglamento interno que fue aprobado por la Junta Directiva de la Caja Costarricense de Seguro Social, en el artículo 4º de la sesión 8314, celebrada el 15 de enero del año 2009.[39]

La CCSS cuenta con una LOM, la cual debería desprenderse del Formulario Terapéutico Nacional, pero ante la ausencia de este Formulario, la CCSS define de manera unilateral los medicamentos que serán utilizados por la institución para atender los principales problemas de morbilidad de la población costarricense, haciendo uso de los fondos públicos.

[39] Caja Costarricense de Seguro Social, «Reglamento del Comité Central de Farmacoterapia de la Caja Costarricense de Seguro Social», Pub. L. No. Reglamento 8314 (2009), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=64865&nValor3=77035&strTipM=TC.

La CCSS tiene la función de velar por la vida y la salud de la población, lo cual incluye el suministro de medicamentos; no obstante, tiene un deber de igual magnitud para todos los asegurados, por esto es necesario que se limiten los medicamentos a ser suministrados, y se establezcan alternativas terapéuticas que produzcan similares resultados y tengan un precio menor. Los medicamentos incorporados en esta lista responden a criterios técnicos y científicos, dictados por el CCF, órgano integrado principalmente por médicos y farmacéuticos. Dados los cambios epidemiológicos y de evidencia científica de los medicamentos, esta lista se actualiza cada dos años.

En la LOM se señalan algunas restricciones para el despacho de medicamentos. Por ejemplo, por cada receta solo se puede administrar tratamiento para 30 días o se indica que algunos medicamentos solo pueden ser despachados por profesionales especialistas en cada materia. Esta restricción no atenta contra los derechos del profesional prescriptor, únicamente responde a criterios de uso racional de medicamentos y reconoce la existencia de diferencias entre las especialidades del campo médico.

Con respecto a la LOM, en 2002 la Sala Constitucional indicó que en principio todos los padecimientos o enfermedades que la CCSS atiende, encontrarían su correlativo medicamento en dicha lista. De no ser así, existe el procedimiento de excepción, consistente en obtener, para una persona específica con determinadas características, un medicamento particular, no incluido en la lista, sólo si se logra comprobar con criterios técnico–médicos la imperiosa necesidad de este para garantizar un alivio verdadero, una mejor calidad de vida o incluso la posibilidad de vivir.[40]

[40] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 02811 - 2002. Expediente 01-011827-0007-CO. 19 de Marzo del 2002., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-189218 (2002).

Como señala esta resolución, en caso de que algún paciente requiera un medicamento que no se encuentra inscrito en la LOM, tiene la posibilidad de solicitar que se realice la compra del medicamento. La compra debe cumplir con criterios técnicos y la receta médica debe ser prescrita por el médico tratante. El criterio de este médico es el que define si el medicamento es el necesario para el paciente.

Del análisis de la normativa nacional es claro que las potestades del CCF están limitadas por el Ministerio de Salud, en ejercicio de sus competencias de autoridad sanitaria. Ninguna disposición del CCF puede sobrepasar la autoridad del Ministerio de Salud respecto al uso de medicamentos, siempre que el CCF pretenda incluir en sus guías de farmacoterapia cualquier medicamento o indicación está limitado a la autorización del Ministerio de Salud.

A pesar de la claridad del ordenamiento jurídico nacional, la institución creó una normativa de la LOM.[41] Señala dicha normativa que el CCF analizará la solicitud excepcional de un medicamento LOM o no LOM fuera de indicaciones oficiales como uso compasional cuando el médico expone la necesidad de un paciente con una condición clínica excepcional y remite la justificación científico-técnica junto con el aporte bibliográfico correspondiente, según Lineamientos para el Uso Compasivo de Medicamentos en la Institución (Circular CCF 3095-12-09), adicionando una copia del Consentimiento Informado, suscrito por el paciente o el responsable (caso de menor de edad o persona dependiente) y que evidencie el carácter voluntario de la aceptación al tratamiento.

La definición que contiene la Normativa de la LOM de uso compasional es:

---

[41] Caja Costarricense de Seguro Social, «Normativa de la Lista Oficial de Medicamentos», 12 de febrero de 2021, https://www.ccss.sa.cr/lom.

> Uso de un medicamento fuera de indicaciones oficiales con el fin de apoyar una opción terapéutica en una situación tipificada como excepcional en el entendido que el análisis actual permite concluir lo siguiente: a) el caso no cuenta con terapia farmacéutica específica o no respondió a la terapéutica convencional o presentó efectos adversos, b) la solicitud se ampara en resultados positivos que aportan las fuentes primarias de información, c) el medicamento solicitado debe estar disponible en el país y registrado en el Ministerio de Salud.

Esta normativa interna de la CCSS es clara respecto de la necesidad de que el medicamento debe tener evidencia de fuentes primarias de información y debe estar registrado en el Ministerio de Salud.

Nótese que esta definición de “uso compasional” corresponde a un uso fuera de indicaciones aprobadas. A pesar de esto, la Circular CCF 3095-12-09 que desarrolla el procedimiento, no se refiere a uso “uso compasional” sino que se titula: LINEAMIENTOS PARA EL USO COMPASIVO DE MEDICAMENTOS EN LA INSTITUCIÓN. A pesar de referirse a uso compasivo, tampoco se realiza en el marco de una investigación clínica, sino que el medicamento debe estar registrado ante el Ministerio de Salud.

Estos lineamientos indican que para efectos Institucionales, se define como uso compasivo de medicamentos: la utilización de un "fármaco" en pacientes excepcionales, para uso clínico-terapéutico, a partir de los beneficios fundamentados en los resultados de uno o varios ensayos clínicos previos o en curso (aún en investigación), dado que corresponde a la utilización de fármacos para indicaciones distintas a las autorizadas, cuando un médico funcionario de la CCSS y bajo su exclusiva responsabilidad considere indispensable su

utilización y plantee formalmente su solicitud. Lo anterior, es permisible en la CCSS bajo el concepto de formulario terapéutico abierto y opera en concordancia con los fundamentos científico-técnicos para resolver la necesidad de intervención farmacoterapéutica en casos excepcionales, dirigido al tratamiento de patologías que afectan a una minoría de los derecho-habientes.

Para el caso de la solicitud bajo tratamiento compasivo, aplica las características de caso excepcional, es decir, será aquel paciente que por su condición clínica especial puede estar en una condición diferente de necesidad, a saber:

- Que sea portador de una patología con evolución tórpida, sin alternativas de tratamiento en la LOM o no LOM bajo indicaciones oficiales.
- Que no responda a los medicamentos prescritos como opciones alternativas de la LOM en la Institución y, hay evidencia científica de beneficio con el fármaco solicitado (como se anotó previamente).
- Que presente efectos secundarios moderados-severos, o reacciones idiosincrásicas, a los medicamentos alternativos de la LOM, con la relación riesgo/beneficio desviada en contra del factor seguridad (hacia el componente de riesgo).
- Que se demuestre haber agotado todos los medicamentos LOM que ofrece la Institución, prescritos a dosis plenas y por el tiempo necesario para evaluar objetivamente la respuesta clínica.
- Que no existe un medicamento en la LOM que responda a la especificidad del cuadro patológico y su resolución.
- Que la excepcionalidad se dirige a la condición clínica definida por el médico, en cuanto a que el paciente se sale de la regla o de la generalidad.
- Que solo aplica para morbilidad en curso convencionalmente reconocida como un problema de salud grave o que represente un riesgo vital inmediato o inminente.

• La referencia temporal para la duración del tratamiento debe ser concordante con la experiencia clínica derivada del uso, bajo las condiciones descritas en el ensayo clínico presentado como referente. Para todos los casos, es indispensable documentar en el expediente (con copia al Comité) el Consentimiento Informado del paciente (o su responsable).

La competencia del Ministerio de Salud respecto a la autorización para la comercialización de medicamentos es clara, la LGS junto con una amplia normativa técnica especifica las obligaciones del Ministerio, sin embargo, es omiso en la promulgación de un formulario terapéutico nacional que oriente la actuación del sistema público y privado. A pesar de esta omisión, la CCSS como prestador de servicios de salud se ha arrogado la competencia de crear su propia normativa para determinar los medicamentos y las formas como se utilizarán en la población.

En la normativa propia de la CCSS se pretende regular el denominado “uso compasional” que no existe en el ordenamiento jurídico nacional y no existe claridad en las formas de regularlo. Esta normativa confunde el uso compasivo de medicamentos con el uso *off label* y con el uso de medicamentos sin registro.

1.7 Consideraciones generales del registro sanitario de medicamentos en Costa Rica

En Costa Rica no se cuenta con una agencia reguladora, sino que el Ministerio de Salud del país es el encargado de otorgar los registros sanitarios. El registro sanitario de un medicamento es un procedimiento administrativo obligatorio, es la clave para ejercer un control legal y preventivo de los medicamentos, implica la efectiva verificación de toda la evidencia científica que demuestre la calidad, seguridad, eficacia y uso correcto de los medicamentos y no puede ser sustituido por una declaración jurada.

Es posible que un medicamento sea autorizado para un determinado uso en el país, pero esto no quiere decir que se autoriza su uso para cualquier enfermedad, sino que cada indicación de uso debe ser autorizada por el Ministerio de Salud.

La regulación de este proceso consiste en normas nacionales como internacionales centroamericanas. Sin embargo, aún es necesaria la emisión de mucha normativa como el caso de bioequivalencia o intercambiabilidad; así como que se cumpla la normativa vigente.
La falta de regulación por parte del Ministerio de Salud ha generado que el sistema de Seguridad Social decida de manera unilateral la forma como se brindarán los medicamentos, emite sus propias normas que no tienen que pasar por procesos de consulta pública, ni procesos que garanticen su conveniencia. Muchas veces estas normas tienen serias deficiencias, como en el caso del denominado uso compasional, que no existe en el ordenamiento jurídico nacional y no existe claridad en las formas de regularlo.

De la lectura de este capítulo es claro que el proceso para otorgar registros sanitarios está muy regulado y permite autorizar un determinado uso oficial de los medicamentos en el país, pero que no existe normativa nacional clara para regular el uso compasivo, el uso *off label* y el uso de medicamentos sin registro.

Capítulo 2. Limitaciones asociadas al registro sanitario

En este capítulo se detallan las limitaciones que impone el registro sanitario en cuanto al acceso a la información de seguridad, calidad y eficacia de medicamentos. También se analizarán las limitaciones a la prescripción por parte de profesionales de la salud, despacho por parte de farmacéuticos y la publicidad de medicamentos dirigida al público o a profesionales.

Estas limitaciones generales tienen un impacto directo en el uso de medicamentos sin registro, el uso *off label* y el uso compasivo; que será desarrollado en los siguientes capítulos.

2.1. Limitación al acceso de información de registros sanitarios

La información contenida en los registros sanitarios tiene claramente un interés público. Sin embargo, existen documentos que pueden tener un valor comercial y deben ser protegidos de la competencia desleal. Al respecto conviene analizar la naturaleza jurídica de la información contenida en un registro sanitario.

Cuando un profesional de la salud prescribe o despacha a un paciente un determinado tratamiento, todas las personas involucradas deben tener la oportunidad de conocer el plan de manejo de riesgos con que cuenta este medicamento, el plan de farmacovigilancia en la postcomercialización, los reportes periódicos de seguridad. Esta información nunca puede ser catalogada como un secreto industrial o comercial, su confidencialidad no tiene valor comercial, pero sí existe un interés público de conocer esta información en procura de la seguridad de todos.

Así mismo, las pruebas de calidad que se realizan de un medicamento es información básica para determinar la calidad de un producto. Las pruebas de calidad están descritas en métodos farmacopéicos de acceso público o son procesos internos que no tienen valor comercial, sino que es la simple

comprobación por parte de un laboratorio de que su producto cumple con los estándares mínimos de calidad requeridos para consumo de la población. Esta información nunca puede ser catalogada como un secreto industrial o comercial, su confidencialidad no tiene valor comercial, pero sí existe un interés público de conocer esta información.

Los estudios de bioequivalencia para medicamentos de síntesis química o los estudios de biosimilitud de los medicamentos biológicos son una mera comprobación de la biodisponibilidad de los productos. Se refieren a la comparabilidad de los productos genéricos o biosimilares frente a los medicamentos innovadores que ya han perdido la protección por medio de patentes o la información de los datos de prueba. Existe un interés legítimo de parte de la población de poder acceder a estos estudios. La información que se presenta por parte de los laboratorios fabricantes no contiene información sensible de pacientes, no contiene información privilegiada o de carácter secreto que afecte los intereses de la compañía. Existe un claro interés público por analizar los estudios comparativos que fueron aprobados por la autoridad sanitaria para brindar la autorización.

El solicitante del registro sanitario debe brindar la evidencia científica que fundamente las indicaciones en las que se utilizará el medicamento, contraindicaciones, interacciones, efectos adversos, dosis y administración, información, sin duda, de altísimo valor para los profesionales y para el paciente. Esta información se resume en la “monografía del producto”.

En otros países, como en España, en EEUU o en Alemania;[42] la monografía aprobada se puede consultar en las páginas web de las autoridades sanitarias,

[42] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, «Centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA», Centro de información online de medicamentos de la

sin embargo, esto en Costa Rica no sucede,[43] sino que se debe esperar semanas o incluso meses para obtener la monografía actualizada de un medicamento, debiendo mediar la solicitud de la persona interesada, sea esta un paciente o profesional sanitario; lo que resulta un contrasentido, que bien puede incluso fomentar las búsquedas a partir de internet, lo que bien es sabido, no siempre genera los mejores resultados, pudiendo bien propiciarse un uso irracional de los medicamentos.

Esta carencia de información de la monografía oficial de los productos registrados genera un grave problema práctico y es que no es posible saber de manera rápida y eficiente cuales son las indicaciones aprobadas de un medicamento en Costa Rica.

De esta manera no es posible, para un profesional que prescribe o que despacha medicamentos, saber si la indicación está aprobada o si el medicamento está siendo prescrito fuera de las indicaciones oficiales.

2.2. Información susceptible de protección

El ordenamiento jurídico costarricense posee una normativa especial encaminada a la protección de la información de un producto farmacéutico. Sin

---

AEMPS – CIMA, accedido 13 de enero de 2022, https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html; Agencia de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos de América, «Find Information about a Drug Information on FDA-approved drugs released for sale on the market», Agencia de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos de América, accedido 13 de enero de 2022, https://www.fda.gov/drugs/information-consumers-and-patients-drugs/find-information-about-drug; The Paul-Ehrlich-Institut, «Medic-i-nal Prod-ucts», The Paul-Ehrlich-Institut, accedido 13 de enero de 2022, https://www.pei.de/EN/medicinal-products/medicinal-products-node.html;jsessionid=FCE3AA7FD05FB00068AC135D7ABC01B7.intranet242.

[43] Freddy Arias Mora y Randall Madrigal Madrigal, «Acceso a información de los registros sanitarios de medicamentos en el marco del derecho a la protección de la salud», *Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário* 10, n.º 4 (16 de noviembre de 2021): 84-98, https://doi.org/10.17566/ciads.v10i4.814.

embargo, establece ciertos requisitos al efecto, condiciones sine qua non podría ser la información de un medicamento catalogada como confidencial.

La Ley de la Información No Divulgada, Ley 7975, [44] protege única y exclusivamente aquella información que no sea de uso público y que esté específicamente relacionada con los secretos comerciales e industriales. La protección de dicha ley tiene la finalidad en términos de la ley de promover la innovación, la transferencia y difusión de la tecnología.

Con el objetivo de proteger específicamente la información relacionada con el registro sanitario de moléculas nuevas de fármacos y agroquímicos el artículo 8 de la ley supra citada indica que estará sujeta a protección por la ley, siempre y cuando sea información de moléculas nuevas, lo que es acorde con las finalidades de la ley en relación con la proyección de la innovación.

El artículo 8 de la ley de la Información No Divulgada establece que esta información únicamente se protege para los productos nuevos, definiendo que un producto nuevo es aquel que no contiene una entidad química que haya sido aprobada previamente en Costa Rica. También define entidad química como el grupo funcional del principio activo que es responsable por la acción biocida, fisiológica o farmacológica. Se entiende que comparten una misma entidad química todos aquellos polimorfos, isómeros y aquellos derivados con partes unidas a la entidad química que la constituyen como éster, éter, sal; incluso una sal con uniones de hidrógeno o coordinadas, complejos u otros.

[44] Asamblea Legislativa, «Ley de Información No Divulgada», Pub. L. No. 7975 (2000), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=41810&nValor3=74709&strTipM=TC.

Debe considerarse que los datos de prueba son definidos en el Reglamento a la Ley de Información No Divulgada,[45] el cual se refiere, para el caso de productos farmacéuticos, a los estudios preclínicos y clínicos, para lo cual es menester señalar que la fórmula cuali-cuantitativa, estudios de estabilidad, certificados de análisis, validación de métodos analíticos, estudios de bioequivalencia, ejercicios de biosimilitud, reportes periódicos de seguridad y demás documentos técnicos son absolutamente públicos.

Con esta definición es claro que ningún producto genérico o biosimilar podría nunca tener protección de sus datos en Costa Rica. Con base en una lectura simple de la ley de la Información No Divulgada, todo el expediente y la información contenida en un registro sanitario debe ser información absolutamente pública, a excepción de la información de datos de prueba, para sustancias nuevas.

Nótese que la información que no puede ser divulgada al público es excepcional y se limita a productos nuevos, y se restringe a datos de prueba no divulgados, incluidos datos sobre seguridad y eficacia, u otra información no divulgada cuya elaboración suponga un esfuerzo considerable.

La Administración Pública debe apegarse a la protección de la información que está explícitamente señalada en la ley, sin poder ir más allá de lo establecido en el bloque normativo del país. Como requisitos para que una información sea protegida, la Ley de Información No Divulgada describe tres elementos esenciales:

---

[45] Poder Ejecutivo, «Reglamento a la Ley de Información No Divulgada», Pub. L. No. Decreto Ejecutivo 34927 (2008), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=64524&nValor3=74917&strTipM=TC.

i. Ser secreta, es decir, que no sean generalmente conocidas
ii. Estar legalmente bajo el control de una persona física o jurídica
iii. Tener un valor comercial por su carácter de secreto

Estos requisitos son cumplidos sin lugar a duda por los medicamentos innovadores que realizan estudios preclínicos y estudios clínicos de las moléculas para asegurar su eficacia y seguridad. Estos estudios toman muchos años y una gran inversión de dinero. Estos estudios son utilizados por las empresas farmacéuticas para obtener aprobación por parte de las agencias reguladoras de cada país. El valor comercial es muy evidente y su correspondiente protección. Es posible y sucede comúnmente, que luego de muchos años de investigación con una molécula no se obtenga el permiso para comercializar y no puedan vender el producto.

La industria farmacéutica protege normalmente sus innovaciones por medio de patentes de invención. Las patentes implican que el inventor publique claramente su innovación, que posibilite que cualquier persona pueda copiar su invento. En el caso de los medicamentos, las publicaciones internacionales, accesibles libremente a todo el mundo, describen claramente la forma de síntesis de los principios activos, sus estructuras y la forma para que cualquier persona con conocimiento en el área lo pueda replicar.

En los documentos de patentes se describen los métodos de fabricación, las estructuras moleculares de los principios activos, las fórmulas, los excipientes farmacéuticamente compatibles, e incluso las mejores formas de obtener el medicamento. Esto puede ser conocido por cualquier persona y el fin de la publicación es que cualquier empresa pueda copiar toda la información y fabricar genéricos o biosimilares. No existe restricción alguna para el acceso a esta información. La protección que brinda las patentes es para que nadie pueda

comercializar una copia del producto antes que se finalice su periodo de protección.

Una vez que la industria obtiene la protección de la patente por su molécula, debe realizar los estudios preclínicos y clínicos para asegurar que son eficaces y seguros para ser utilizados en humanos.

Los medicamentos denominados genéricos o biosimilares se basan en los datos preclínicos y clínicos generados por las empresas innovadoras para obtener la aprobación por parte de las agencias reguladoras. Estos medicamentos no deben realizar todos los estudios de nuevo, sino que se basan en los datos presentados por el innovador y así obtienen su aprobación. Esto implica que los costos de producción son mucho menores, porque no deben invertir en investigación preclínica o clínica para establecer los datos de seguridad y eficacia. Estas empresas saben que las moléculas son seguras y eficaces con base en los datos de prueba de los innovadores y no deben volver a realizarlas.

Los medicamentos genéricos o biosimilares únicamente deben asegurar a los diferentes países que son comparables clínicamente con los innovadores, los documentos de estas empresas no pueden tener ningún valor por ser secretos, sino que es la garantía de calidad para la población y deben ser públicos como establece la ley y opera en el resto del mundo.

En el caso de que al desarrollarse un producto genérico o biosimilar se realice una innovación que tenga valor comercial, la forma de protegerlo es por medio de una patente de invención con el fin que nadie copie la innovación de manera ilegítima.

Según la normativa costarricense, los productos farmacéuticos nuevos son todos aquellos productos farmacéuticos que no contengan una entidad química presente en la formulación de un producto que haya obtenido un registro sanitario previamente en Costa Rica. Por el contrario, no se consideran productos farmacéuticos nuevos aquellos que constituyan nuevos usos o indicaciones, cambio en la vía de administración, en la posología, en la forma farmacéutica o en la formulación de una entidad química, ni tampoco aquellos productos que constituyan combinaciones de entidades químicas previamente registradas en el país.

Si una persona física o jurídica tiene el objetivo de proteger un producto farmacéutico bajo los lineamientos de la Ley de la Información No Divulgada, debe indicar cuál información debe ser protegida. Adicionalmente, todo solicitante que presente datos de prueba en cumplimiento con la normativa aplicable deberá adjuntar una declaración jurada, en donde declare que es legítimo poseedor de los datos de prueba por haberlos generado él mismo, o por haberlos obtenido legítimamente de un tercero y, por supuesto, comprobar que su producto es innovador y no constituye una réplica o un uso distinto del general.

En otro tanto, establece la ley supra citada que la protección es temporal, ello con base en la finalidad de proteger una innovación, por lo cual determina a partir del artículo 15 un plazo de protección de los datos de prueba presentados en el registro sanitario de nuevos productos farmacéuticos de conformidad con el Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos: Decreto Ejecutivo N°28466-S, del 08 de febrero del 2000 y sus reformas.[46]

[46] Poder Ejecutivo, «Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos», Pub. L. No. Decreto Ejecutivo 28466 (2000), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=43444.

De acuerdo con lo anterior toda la información que no esté dentro de los supuestos de protección establecidos por la ley no pueden ser protegida, lo que quiere decir que no se puede calificar dicha información como confidencial y restringir el acceso a los habitantes, por no constituir con los elementos de protección que estipula la ley.

Es claro que para asegurar un correcto uso de los medicamentos por parte de los profesionales sanitarios y en procura de proteger la salud de la población, es necesario contar con la mayor cantidad de información de seguridad, calidad y eficacia. Por lo tanto, toda la información aportada para un registro sanitario tiene carácter público y debe ser de acceso público, excepto los datos de prueba que pueden ser protegidos por un máximo de cinco años.

2.3. La limitación a la prescripción de medicamentos.

La monografía del medicamento contiene la información de las indicaciones, contraindicaciones, interacciones, efectos adversos, dosis y administración. Esta monografía limita la utilización de un medicamento, pues no se puede prescribir el medicamento para indicaciones que no hayan sido aprobadas por la autoridad sanitaria.

La LGS en su artículo 54 dispone que los únicos profesionales que pueden prescribir medicamentos son los médicos y brinda la posibilidad que odontólogos, veterinarios y enfermeras obstétricas, puedan hacerlo dentro del área de su profesión. En el artículo siguiente plantea una restricción adicional para la prescripción de medicamentos, y es que se debe atener a las disposiciones reglamentarias y a las órdenes especiales dadas por el Poder Ejecutivo. Dispone el artículo 55 que los profesionales autorizados legalmente para prescribir medicamentos y los autorizados para despacharlos, deberán atenerse a los términos de las farmacopeas declaradas oficiales por el poder

Ejecutivo y quedan, en todo caso, sujetos a las disposiciones reglamentarias y a las órdenes especiales que dicho Poder dicte, para el mejor control de los medicamentos y el mejor resguardo de la salud y seguridad de las personas.
Respecto al concepto de libertad de prescripción médica, este no es reconocido en la normativa nacional en ningún reglamento, sino que ha sido desarrollado ampliamente por la jurisprudencia de la Sala Constitucional, en la sentencia 2004-03363,[47] se realizó un amplio desarrollo del concepto. La Sala Constitucional indicó que esta libertad no consiste en proporcionar los medicamentos que quiera, cuando se quiera y a quien se quiera, sino como la capacidad o posibilidad de brindar al enfermo lo mejor para él en cuanto a pronóstico y calidad de vida.

No solamente es un derecho médico, sino que también es un derecho de los enfermos, en el tanto le garantiza que el profesional que lo trata elegirá, entre las intervenciones disponibles la que más le conviene, tras haber sopesado su validez y utilidad, así como que decidirá atendiendo a criterios de seguridad y eficacia, la más idónea y adecuada a la circunstancia clínica concreta, una vez participado al paciente con el fin de obtener su necesario consentimiento.

En esta sentencia del 2004, se indica que la libertad de prescripción puede válidamente limitarse para evitar el derroche en la prestación sanitaria y en cumplimiento de la obligación médica de adecuar el mejor interés del paciente con el de la comunidad; sin embargo, ello es así si y sólo si no resulta antagónico con su criterio técnico en aquellos supuestos en los que el enfermo precise algún medicamento específico, atendiendo a alguna ventaja manifiesta que lo justifique y así lo razone adecuadamente. En esta tesitura, siempre que el médico institucional actúe dentro del marco descrito, aunque existan otras

[47] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 03363 - 2004. Expediente 04-002082-0007-CO. 31 de Marzo de 2004, https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-263928 (2004).

razones técnicas que lleven al CCF de la entidad recurrida a considerar distintas alternativas terapéuticas, existentes en la guía oficial o no sin considerar las meramente económicas que resultarían inadmisibles para este Tribunal, deben atenderse las expuestas razonadamente por el médico tratante, partiendo de la premisa de que por su inmediata relación con el enfermo es quien posee superiores elementos para valorar lo mejor para su situación clínica, con la pauta terapéutica más adecuada, durante el tiempo que sea necesario y de forma que suponga el menor riesgo posible para el paciente, del cual previamente se le debe haber informado.

De la jurisprudencia constitucional es claro que la libertad de prescripción puede limitarse si y sólo si no resulta contrario en los supuestos en los que el enfermo precise algún medicamento específico, atendiendo a alguna ventaja manifiesta que lo justifique y así lo razone adecuadamente, valorando lo mejor para su situación clínica, con la pauta terapéutica más adecuada, durante el tiempo que sea necesario y de forma que suponga el menor riesgo posible para el paciente, del cual previamente se le debe haber informado.

Según lo expuesto en el capítulo 1, el registro sanitario es el proceso que permite que un medicamento demuestre que es seguro y eficaz para ser utilizado en la población costarricense; cada estudio clínico o estudio de laboratorio es cuidadosamente analizado por el Ministerio de Salud. Esto con el fin de asegurar el uso más racional, lo cual incluye las indicaciones aprobadas y forma de uso, en este contexto, el registro sanitario restringe la posibilidad que un profesional prescriba y despache un medicamento a unas indicaciones y un uso específico.

La jurisprudencia de la Sala Constitucional durante mucho tiempo consideró que la libertad de prescripción era indiscutible y que no se podía restringir generando entonces una gran cantidad de casos de personas que solicitaban

medicamentos de toda índole sin que necesariamente existirá respaldo científico para su uso, ante lo cual se generaron complejas discusiones que contrastan el criterio del médico tratante, la CCSS, y secciones científicas del propio poder judicial. El criterio del médico tratante y su libertad de prescripción han sido dejados de lado, para analizar detalladamente la evidencia científica que respalda el uso de un medicamento.[48] Situación que sigue siendo compleja y muchas veces las discusiones respecto a la evidencia científica son complicadas no siendo comprendidas por el propio tribunal constitucional.[49]

2.4. La limitación al despacho de medicamentos.

En el caso de que un profesional farmacéutico ya sea del ámbito privado o público conozca que el medicamento se prescribe en contravención a lo dispuesto en el registro sanitario, se constituye en causal para no despachar el medicamento, debido a que no cumple con las exigencias técnicas dispuestas en el artículo 96 de la LGS.

Cabe señalar que los registros sanitarios no se otorgan de manera antojadiza por parte de la autoridad sanitaria, sino que responden a la procura de salvaguardar la salud de la población; el otorgamiento del registro para un medicamento, para una dosis o una indicación concreta limita el uso para otras indicaciones o incluso dosis; no es posible para un médico experimentar con los pacientes en indicaciones con escaza evidencia científica o sin comprobar su seguridad.

---

[48] Freddy Arias Mora, «Análisis de los recursos de amparo relativos al acceso de medicamentos ante la Sala Constitucional de Costa Rica», *Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário* 9, n.º 4 (2020): 89-101, http://dx.doi.org/10.17566/ciads.v9i4.718.

[49] Cristina Carpio Alvarado y Freddy Arias Mora, «Análisis del caso del Riociguat en la justicia constitucional costarricense», *Revista Derecho y Salud* 5, n.º 6 (2021): 19-30, https://doi.org/10.37767/2591-3476(2021)02.

Las investigaciones con medicamentos se regulan por medio de una normativa específica. Prescribir y despachar medicamentos para un paciente, para un uso no autorizado podría generar responsabilidades civiles y penales para el profesional que incurra en estos actos.

Si los medicamentos se llegan a considerar un riesgo para la población, la autoridad sanitaria puede ordenar directamente varias medidas para proteger a la población, las denominadas medidas especiales, que están reguladas en el libro II, capítulo II de la LGS, entre ellas se encuentran la retención, el retiro del comercio o de la circulación, el decomiso, la desnaturalización, la destrucción de bienes materiales, la clausura de establecimientos e incluso la cancelación de permisos. Estas medidas pueden también sobrevenir como accesorias de las sanciones que se apliquen por la infracción y sin perjuicio de las responsabilidades civiles o penales de los responsables.

En el caso de los medicamentos es de especial importancia analizar el decomiso, el cual consiste en la pérdida de la propiedad que experimenta el dueño en favor del Estado de los bienes materiales que han sido causa o instrumento de una infracción sanitaria o que sean nocivos o peligrosos por la salud de las personas.

Las autoridades de salud procederán, por propia autoridad, al decomiso de los alimentos y medicamentos ostensiblemente deteriorados, contaminados, adulterados o falsificados [50] . Igual decomisarán los estupefacientes,

---

[50] Conforme con el artículo 359 de la LGS: El decomiso consiste en la pérdida de la propiedad que experimenta el dueño en favor del Estado de los bienes materiales que han sido causa o instrumento de una infracción sanitaria o que sean nocivos o peligrosos por la salud de las personas. Las autoridades de salud procederán, por propia autoridad, al decomiso de los alimentos y medicamentos ostensiblemente deteriorados, contaminados, adulterados o falsificados. Igual decomisarán los estupefacientes, alucinógenos y las sustancias o productos psicotrópicos capaces de producir dependencia en las personas, así como sustancias tóxicas o

alucinógenos y las sustancias o productos psicotrópicos capaces de producir dependencia en las personas, así como sustancias tóxicas o peligrosas declaradas por la autoridad de salud cuando su tenencia y uso sean ilegales o antirreglamentarios.

2.5. Publicidad de medicamentos.

La publicidad de cualquier producto comercial es fundamental para lograr un conocimiento de los productos de una compañía y su posterior consumo. El caso de los medicamentos reviste especial importancia, debido a que estos pueden provocar un daño para la salud de las personas si se utilizan inadecuadamente.

Dentro de las principales prácticas usuales de publicidad de medicamentos que requieren receta médica se pueden mencionar las vallas publicitarias en las carreteras, microperforados en las ventanas de las farmacias y los consultorios médicos, pautas publicitarias en la radio y en la televisión, además de anuncios en la parte externa de los buses.

La LGS, en su artículo 260 establece una prohibición expresa a la promoción o propaganda de medicamentos y cosméticos dirigida al público, cuando induzca a error; cuando sea hecha en contravención a las disposiciones reglamentarias, a las autorizaciones obtenidas si se trata de medicamentos o a las restricciones que el Poder Ejecutivo imponga, teniendo en vista la naturaleza del medicamento y el tipo de enfermedad, desorden físico y síntomas para los cuales se usa.

Nótese que la ley claramente prohíbe la promoción o propaganda de medicamentos cuando sea hecha en contravención a las disposiciones reglamentarias, a las autorizaciones obtenidas. Esto implica que la promoción de

---

peligrosas, así declarados por la autoridad de salud cuando su tenencia y uso sean ilegales o antirreglamentarias.

medicamentos únicamente puede ser realizada sobre el modo de uso aprobado por la autoridad regulatoria. La ley no hace ninguna excepción respecto a modos de uso diferentes de los aprobados.

En el artículo 382 de la LGS se plantea como una contravención contra la salud, a quien hiciere publicidad o propaganda engañosa o ambigua que pueda ser perjudicial para la salud de las personas o que pueda inducir a error al público en asuntos relativos a la conservación o recuperación de la salud, lo cual se sanciona de veinte a sesenta días multa.

A partir del 8 de diciembre de 2011, se promulgó el *Reglamento para la autorización y control sanitario de la publicidad de productos de interés sanitario*.[51] Este reglamento incluyó la publicidad de alimentos y suplementos a la dieta, medicamentos y productos naturales con cualidades medicinales.[52] En él se especifican aspectos generales de la publicidad dirigida al público.

Un punto importante que incorpora este reglamento es lo que respecta al incumplimiento de alguna disposición para lo cual señala que en caso de existir una propaganda o publicidad que incumpla con una o más disposiciones del presente reglamento, la Dirección de Regulación de la Salud presentará la respectiva denuncia ante la Comisión Nacional del Consumidor para que proceda conforme lo establece la Ley N.º 7472 y su reglamento. Asimismo, en el

---

[51] Poder Ejecutivo, «Reglamento para la autorización y control sanitario de la publicidad de productos de interés sanitario», Pub. L. No. Decreto Ejecutivo 36868 (2011), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=71585&nValor3=86939&strTipM=TC.

[52] Para un mayor detalle en el análisis de la evolución de la normativa relacionada con la publicidad de medicamentos en Costa Rica, consultar: Arias Mora F., Muñoz Ureña Hugo A. De pacientes y prescriptores a simples consumidores: Tendencias del mercado de medicamentos en Costa Rica. En: Problemas actuales de derecho y salud. Perspectivas desde España y Latinoamérica. Universidad de Cantabria. España. 2015. Pp. 157-185.

caso, que se presuma la existencia de un ilícito penal se dará parte a los órganos judiciales competentes.

El procedimiento por seguir se describe en el reglamento de la ley N.º 7472, es el mismo procedimiento que se utiliza para cualquier denuncia por un producto o servicio defectuoso.

Es claro que el reglamento de 2011 se trasladó la vigilancia sanitaria, que es responsabilidad del Ministerio de Salud, hacia las vías ordinarias meramente comerciales, en las cuales el consumidor deberá hacer valer sus derechos desde una óptica comercial, equiparando los medicamentos a bienes ordinarios de consumo, a pesar de que los medicamentos tienen regulaciones específicas y debería fomentarse su uso racional, en vez de su consumo y comercialización irracional.

Una normativa de referencia es la regulación europea con respecto a la publicidad de medicamentos. En el año 1992 entró en vigor la Directiva 92/28/CEE del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a la publicidad de los medicamentos.[53]

El artículo 1 de dicha Directiva define publicidad de medicamentos como toda forma de oferta informativa, de prospección o de incitación destinada a promover la prescripción, la dispensación, la venta o el consumo de medicamentos; comprende en particular:

- la publicidad de medicamentos destinada al público;

[53] Directiva del Consejo, «Directiva 92/28/CEE del Consejo relativa a la publicidad de los medicamentos para uso humano», Pub. L. No. N L 113 / 13, OJ L 113 31.03.1992 13 (1992), https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:31992L0028.

- la publicidad de medicamentos destinada a personas facultadas para prescribirlos o dispensarlos;
- la visita de los visitadores médicos a personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos, así como el suministro de muestras;
- la incitación a prescribir o dispensar medicamentos mediante concesión, oferta o promesa de ventajas, pecuniarias o en especie, excepto cuando su valor intrínseco resulte mínimo;
- el patrocinio de reuniones promocionales a las que asistan personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos;
- el patrocinio de congresos científicos en los que participen personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos y, en particular, el hecho de correr a cargo con los gastos de desplazamiento y estancia con motivo de dichos congresos.

A diferencia de la normativa europea, en Costa Rica no se define que se entiende por publicidad de medicamentos. Sin embargo, la normativa costarricense sí diferencia entre la publicidad dirigida al público y la publicidad dirigida a profesionales de la salud.

2.5.1. Publicidad directa al público

La publicidad de medicamentos que no requieren receta médica se puede realizar sin restricción. La publicidad de medicamentos que requieren prescripción debe cumplir con aprobación previa de la Comisión de Publicidad del Ministerio de Salud, tal es el caso de:

- La difusión de material impreso con información para el público sobre una enfermedad o patología, en donde se consigne la marca o el nombre de un producto farmacéutico.

- Campañas de concientización, en medios de comunicación, sobre alguna enfermedad o patología en relación con su prevención y situación; tal como Día Mundial del SIDA, el Día Mundial del Cáncer de Mama, etcétera, en donde se consigne la marca o el nombre de un producto farmacéutico.
- Los carnés de vacunas, o material impreso que le permita recordar al paciente que ha sido prescrito con un medicamento o vacuna, también sobre la toma de correcta del producto y el uso racional, así como las fechas correctas de la aplicación de las dosis.

De acuerdo con lo señalado en estos puntos, se aprecia que la publicidad para el público es bastante permisiva, bastante diferente a la normativa europea, la cual prohíbe, en todos los estados, la publicidad destinada al público de medicamentos que sólo puedan dispensarse con receta médica o que contengan sustancias psicotrópicas o estupefacientes.

En Europa la publicidad de un medicamento que no requiere receta médica, destinada al público, no podrá incluir ningún elemento que:

> a) atribuya a la consulta médica o a la intervención quirúrgica un carácter superfluo, especialmente ofreciendo un diagnóstico o aconsejando un tratamiento por correspondencia;
> b) sugiera que el efecto del medicamento está asegurado, que carece de reacciones adversas o que es superior o igual al de otro tratamiento u otro medicamento;
> c) sugiera que el usuario puede mejorar su salud mediante la utilización del medicamento;
> d) sugiera que la salud del usuario puede verse afectada en caso de no utilización del medicamento; esta prohibición no se aplicará a las campañas de vacunación contempladas en el apartado 4 del artículo 88;
> e) se dirija, exclusiva o principalmente, a niños;

f) se refiera a una recomendación que hayan formulado científicos, profesionales de la salud o personas que, aunque no sean científicos ni profesionales de la salud, puedan, debido a su notoriedad, incitar al consumo de medicamentos;

g) equipare el medicamento a un producto alimenticio, a un producto cosmético o a cualquier otro producto de consumo;

h) sugiera que la seguridad o la eficacia del medicamento se debe a que se trata de una sustancia natural;

i) pueda inducir, mediante una descripción o representación detallada de la anamnesis, a un falso autodiagnóstico;

j) se refiera de forma abusiva, alarmante o engañosa a testimonios de curación;

k) utilice de forma abusiva, alarmante o engañosa, representaciones visuales de las alteraciones del cuerpo humano producidas por enfermedades o lesiones, o de la acción de un medicamento en el cuerpo humano o en partes de este.

Resultan de interés estas prohibiciones de publicidad al público debido a que se orientan a proteger al consumidor o paciente y evitar que sea objeto de engaño o manipulación de las estrategias publicitarias dirigidas al consumo irracional de medicamentos.

En los países latinoamericanos también se regula la publicidad dirigida al público. Por ejemplo, en el caso de Brasil la publicidad o promoción de medicamentos sujetos a prescripción médica solo se permite por los medios dirigidos exclusivamente a profesionales de salud habilitados para prescribirlos o suministrarlos según lo establecido en el Reglamento. La publicidad o promoción de medicamentos de venta libre, o sea sin prescripción médica, debe indicar

claramente su carácter promocional y cumplir con los requisitos que impone la reglamentación.

En Chile, la publicidad de los productos farmacéuticos declarados de venta directa no requiere de la autorización previa del Instituto de Salud Pública, pero solo podrá emplearse la reproducción exacta y completa de sus etiquetas y rótulos, folletos de información para el paciente, textos y anexos que hayan sido aprobados al otorgarse el registro sanitario o que expresamente se solicite para un producto ya registrado.[54] Para darlos a conocer no pueden emplearse términos, expresiones, gráficos u otros elementos que contraríen la verdad científica o induzcan a equivocación o engaño, ni tampoco información equivocada sobre las cualidades o efectos del producto.

Cuando corresponda, deben darse a conocer los efectos colaterales, peligros y limitaciones del producto y las precauciones que sean necesarias tomar. La promoción o publicidad de medicamentos de venta con receta médica o receta médica retenida solo puede dirigirse a los profesionales legalmente facultados para prescribir en lo que a cada uno de ellos corresponda y a los químicos farmacéuticos encargados de la dispensación de los medicamentos, ateniéndose estrictamente a las exigencias científicas que señala el Reglamento. Se prohíbe entregar incentivos a los profesionales para inducir al uso irracional de los medicamentos.

En los establecimientos de fabricación, distribución y expendio de productos farmacéuticos está prohibido utilizar procedimientos de publicidad como rifas,

[54] Ministerio de Salud, «Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Coséticos», Pub. L. No. Decreto 1876 (1995), https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=122446.

sorteos, donación de muestras y otros que puedan inducir al uso o a la elección errónea de medicamentos.

En Paraguay solo se permite dirigir directamente al público la publicidad de medicamentos que no requieran prescripción médica, se destinen al alivio o tratamiento de síntomas menores y tengan un amplio margen de seguridad.[55]

La publicidad dirigida directamente al público de medicamentos que requieren prescripción genera que los pacientes acudan directamente a las farmacias a solicitar los productos, los cuales son vendidos sin ninguna restricción en Costa Rica. La normativa mundial se inclina hacia la prohibición de publicidad de medicamentos dirigida al público, lo cual debería ser considerado seriamente en Costa Rica.

Un aspecto importante por destacar es que la publicidad dirigida al público solo puede ser realizada para medicamentos registrados y solo en las indicaciones aprobadas por el Ministerio de Salud.

2.5.1. Publicidad dirigida a profesionales de la salud

Entre las formas más efectivas para la promoción de medicamentos a profesionales de la salud se incluyen los visitadores médicos, y las muestras médicas que son unidades o ejemplares de un medicamento que se facilitan gratuitamente a profesionales médicos, odontólogos y veterinarios. La promoción o propaganda de medicamentos solo puede ser realizada a los profesionales en ciencias de la salud por visitadores médicos debidamente acreditados y quienes deberán ser miembros incorporados al Colegio de

[55] Poder Legislativo, «De Productos para la Salud y Otros», Pub. L. No. Ley Nº 1.119 (1997), http://www.cicad.oas.org/fortalecimiento_institucional/legislations/PDF/PY/ley_1119.pdf.

Médicos y Cirujanos o al de Farmacéuticos. Asimismo, en cuanto a los medicamentos para uso veterinario deberá ser efectuada por miembros incorporados al Colegio de Médicos Veterinarios o al de Farmacéuticos. La venta y el comercio de muestras médicas está prohibida, así como su tenencia en farmacias, botiquines, o establecimientos de comercio al por menor.

La visita médica se regula por medio del *Reglamento de la Visita Médica*. La visita médica se define como la actividad profesional en la cual el farmacéutico, médico cirujano y médico veterinario transmiten la información científica y técnica referente a las especialidades terapéuticas.[56]

Según el artículo 2 de este reglamento, se considera al visitador médico representante profesional de la compañía para la cual labora, ante los profesionales en ciencias de la salud de las instituciones públicas o privadas del ramo de la salud, que requieren información sobre productos farmacéuticos.

De acuerdo con esta norma, le corresponde al visitador médico proporcionar información y procurar la correcta prescripción de los fármacos. El visitador médico debe tener el más alto comportamiento ético y la capacitación científica y técnica adecuada, para llevar a cabo actividades de promoción de los productos farmacéuticos en forma correcta y responsable, en aras de contribuir al mantenimiento de la salud pública.

Los médicos, farmacéuticos y médicos veterinarios que no sean miembros de los respectivos colegios profesionales, a tenor de lo dispuesto en el artículo 140

[56] Poder Ejecutivo, «Reglamento de la visita médica», Pub. L. No. Decreto Ejecutivo 26374 (1997), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=43944&nValor3=46297&strTipM=TC.

de la LGS, no pueden efectuar visita médica en ninguna forma, ni directamente, ni por intermedio de otro visitador médico.

Los visitadores médicos pueden promocionar la monografía del producto farmacéutico, aprobada en el proceso de inscripción para la obtención del registro sanitario por el Ministerio de Salud, cuando sea igual a la aprobada en el expediente del producto.

No es posible para un visitador médico realizar publicidad de un medicamento a un profesional sanitario respecto de indicaciones no aprobadas por el Ministerio de Salud.

La normativa europea con respecto a la visita médica contiene algunos elementos semejantes, tal como dispone la Directiva 92/28/CEE del Parlamento Europeo y del Consejo, la cual indica que los visitadores médicos deberán ser formados de manera adecuada por la empresa que les emplee y poseer conocimientos científicos suficientes para dar indicaciones precisas y lo más completas posible sobre los medicamentos que presenten. Esta normativa no exige que los visitadores sean profesionales en salud, lo cual habilita a que la visita pueda ser realizada por personas especialistas en otras áreas.

Según esta norma queda prohibido otorgar, ofrecer o prometer a las personas facultadas para prescribir o dispensar medicamentos y en el marco de la promoción de estos frente a dichas personas, ventajas pecuniarias o ventajas en especie, con excepción de aquellas que tengan un valor insignificante y que sean irrelevantes para la práctica de la medicina o la farmacia. La hospitalidad ofrecida en la promoción de ventas deberá limitarse siempre estrictamente al objetivo principal del acto y no podrá extenderse a personas que no sean profesionales de la salud.

El ejercicio de la visita médica ha sido objeto de análisis de la Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia. Señala el tribunal que al exigir la ley que el visitador médico sea un profesional en las ciencias de la salud, lo hace tutelando el bien jurídico de la salud pública.[57] La labor de transmisión e información científica que realizan los visitadores médicos debe realizarla un profesional que conozca las propiedades y efectos secundarios de determinado producto médico o farmacéutico, por lo que se trata de transmitir información científica para que el producto llegue a sus destinatarios con conocimiento de sus propiedades.

En 1998, el tribunal constitucional analizó la necesidad de que los visitadores médicos se encuentren afiliados al Colegio de Médicos y Cirujanos, o al de Farmacéuticos. Determinó que la visita médica consiste en una actividad de promoción y propaganda de medicamentos para uso humano, dirigida a los profesionales en la salud, y es una actividad que se desarrolla en el ámbito profesional de la salud. Es evidente que cuando la LGS dispone que esa actividad sea desplegada por los profesionales de ese ámbito –médicos y farmacéuticos–, no tiene en cuenta otra finalidad que la protección de la salud. Esta es, naturalmente, una finalidad legítima, puesto que consiste en la protección de un derecho fundamental.

El visitador médico es el profesional idóneo para suministrar la información científica adecuada para el correcto uso de medicamentos, con la mejor evidencia científica disponible.

[57] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 06847 - 1998. Expediente 95-002471-0007-CO. 24 de Setiembre del 1998., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-82631 (1998).

2.6. Consideraciones generales respecto a las limitaciones que genera el registro sanitario

La monografía aprobada en el registro sanitario limita las indicaciones y forma de uso para los medicamentos, sin embargo, la falta de fácil acceso a la monografía oficial de los productos registrados genera que no sea posible saber rápida y eficientemente cuáles son las indicaciones aprobadas de un medicamento en Costa Rica. Por lo cual, no es posible, para un profesional que prescribe o que despacha medicamentos, saber si la indicación está aprobada o si el medicamento está siendo prescrito fuera de las indicaciones oficiales.

Es claro que para asegurar un correcto uso de los medicamentos por parte de los profesionales sanitarios y en procura de proteger la salud de la población, es necesario contar con la mayor cantidad de información de seguridad, calidad y eficacia. Por lo tanto, toda la información aportada para un registro sanitario tiene carácter público y debe ser de acceso público, excepto los datos de prueba que pueden ser protegidos por un máximo de cinco años.

La falta de normativa por parte del Ministerio de Salud respecto del uso adecuado de los medicamentos de acuerdo con su registro sanitario, junto con la falta de guías de tratamiento farmacoterapéutico de la institución prestadora de servicios de salud, obligan a que reiteradamente las personas tengan que recurrir a acciones judiciales con el fin que le brinden el medicamento necesario.

La judicialización de solicitudes de medicamentos genera una complejidad en el sistema, al no permitirse un amplio análisis de la evidencia científica disponible, sino que los medicamentos deben darse a los pacientes por una orden judicial. Lo cual implica que la falta de registro, la falta de indicaciones o que esté en fase experimental no es óbice para que la Sala Constitucional ordene la entrega de un medicamento.

La publicidad de medicamentos dirigida al público es permitida, al igual que la publicidad dirigida a profesionales de la salud, sin embargo, no existe posibilidad de brindar información respecto a usos no aprobados, lo cual pretende que se limite el uso de medicamentos fuera de las indicaciones aprobadas, pero a su vez restringe la posibilidad que se cuente con la información más completa para la prescripción que el paciente requiere.

Capítulo 3. Uso de medicamentos sin registro sanitario

3.1. Concepto de medicamento sin registro sanitario

Un medicamento sin registro sanitario se refiere a un producto al cual no se le ha otorgado un permiso por parte del Ministerio de Salud para ser comercializado en el país. Este término se conoce en otros países como “unlicensed”, “Early Access”, “International Pharmacy”, “Named Patient Supply”, o “Pre-Approval Access Programs”.[58] Dentro de los medicamentos que se utilizan sin registro sanitario es posible agruparlos en diferentes categorías:[59]

- Modificaciones a medicamentos con registro. Por ejemplo, preparación de infusiones parenterales en farmacias de hospital.
- Formulaciones especiales, con permiso de la autoridad reguladora, de medicamentos que cuenten con el registro sanitario. En esta categoría se puede mencionar la preparación magistral en suspensión de medicamentos que cuenta con un registro de forma farmacéutica sólida.
- Formulaciones magistrales.
- Producción especial de medicamentos nuevos. Son medicamentos que se han empleado en años previos, que no han sido sometidos a ensayos clínicos formales ni cuentan con registro sanitario en ningún país.
- Medicamentos importados.

El uso de medicamentos sin registro está regulado en países como el Reino Unido, donde se permite su uso cuando no hay disponibilidad de medicamentos

[58] Kieron David Lewis, «Access to unlicensed medicines, who should pay when they are not provided for free?», *Medicine Access @ Point of Care* 5 (enero de 2021): 1-5, https://doi.org/10.1177/23992026211040047.
[59] S Conroy, J McIntyre, y I Choonara, «Unlicensed and off Label Drug Use in Neonates», *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 80, n.º 2 (marzo de 1999): F142-45, https://doi.org/10.1136/fn.80.2.f142.

con licencia de comercialización, cuando estos no satisfacen las necesidades clínicas o bien son inadecuados para el padecimiento de un paciente.[60]

En los países donde hay un sistema de salud bien establecido, hay un proceso de aprobación para el uso de medicamentos sin registro. Los procesos regulatorios varían en cada país. Aunque un médico siga el proceso para obtener algún producto, no siempre son aprobadas las peticiones por la autoridad reguladora local. Estos programas tienen el propósito de mejorar la calidad de vida de un paciente que de otro modo no tendría acceso a un tratamiento que le sea beneficioso.[61]

El uso de medicamentos en estas condiciones no está destinado a la investigación para recopilar datos o generar ingresos. Por esto, el médico debe presentar un caso convincente donde se evidencie que no existe o no hay en el país una alternativa autorizada.[62]

Cuando una empresa establece un programa de acceso a medicamentos sin registro, generalmente se debe:

1. Poner a disposición de los pacientes un tratamiento en desarrollo clínico del cual no pueden ser partícipes.[63]

---

[60] Gemma Donovan et al., «Unlicensed Medicines Use: A UK Guideline Analysis Using AGREE II», *International Journal of Pharmacy Practice* 26, n.º 6 (2018): 515-25, https://doi.org/10.1111/ijpp.12436.
[61] Lewis, «Access to unlicensed medicines, who should pay when they are not provided for free?»
[62] Lewis.
[63] EURORDIS, DITA, y Volunteers of the DITA Task Force, «Early access to medicines in Europe: Compassionate use to become a reality», Informe de situación (Paris, Francia: EURORDIS, abril de 2017), https://www.eurordis.org/publication/early-access-medicines-europe-compassionate-use-become-reality; Lewis, «Access to unlicensed medicines, who should pay when they are not provided for free?»

2. Brindar el tratamiento que utilizaron los participantes en un estudio una vez este finalice, pero antes de que esté en el mercado.[64]

3. Posibilitar que un tratamiento que ha sido aprobado en un país esté disponible en otro país donde aún no ha sido aprobado o donde no se espera aprobación.[65]

4. Poner a disponibilidad un tratamiento cuando es poco probable que se comercialice debido a un número muy bajo de pacientes elegibles en un país en particular. [66]

5. Poner a disposición de los pacientes actuales que aún necesitan tratamiento, un fármaco que dejó de comercializarse del todo o en un mercado específico.[67]

---

[64] «Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos», 1964, https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/; Lewis, «Access to unlicensed medicines, who should pay when they are not provided for free?»

[65] Parlamento Europeo y el Consejo, «Reglamento 2001/83/EC del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a los productos medicinales para uso humano», Pub. L. No. 2001/83/EC, 67 (2001), https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf; Parlamento Europeo y el Consejo, «Reglamento 726/2004/EC del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a los procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea una Agencia Europea de Medicamentos», Pub. L. No. 726/2004, 1 (2004), https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:02004R0726-20130605&from=GA; Agencia de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos de América, «Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use - FR 40942», Pub. L. No. RIN 0910–AF14, FR 40942 (2009), https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2009-08-13/pdf/E9-19005.pdf; Lewis, «Access to unlicensed medicines, who should pay when they are not provided for free?»

[66] Parlamento Europeo y el Consejo, Reglamento 2001/83/EC del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a los productos medicinales para uso humano; Parlamento Europeo y el Consejo, Reglamento 726/2004/EC del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a los procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea una Agencia Europea de Medicamentos; Agencia de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos de América, Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use - FR 40942; Lewis, «Access to unlicensed medicines, who should pay when they are not provided for free?»

[67] Parlamento Europeo y el Consejo, Reglamento 2001/83/EC del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a los productos medicinales para uso humano; Parlamento Europeo y el Consejo, Reglamento 726/2004/EC del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a los procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano

Plantea Lewis[68] que cuando la legislación del país permita el suministro sin licencia con cargo, el fabricante puede optar por cobrar por proveer el medicamento sin registro. La mayoría de los países permiten que el fabricante establezca el precio libremente, ya que al proporcionar medicamentos sin registro, normalmente no están vinculadas al proceso formal de fijación de precios y reembolso. En los EEUU, donde está permitido cobrar por un medicamento sin licencia, muy pocas empresas optan por hacerlo debido a la complejidad del proceso y el posible impacto negativo en el precio de venta comercial luego de la aprobación por la FDA.

3.2. Estudios sobre el uso de medicamentos sin registro

En Costa Rica no existen estudios que analicen el uso de medicamentos sin registro sanitario, por lo que no es posible conocer la magnitud de esta práctica. Por esta razón, acudimos a tomar de referencia otros países que han realizado algunos estudios.

Una de las poblaciones donde es más notorio el uso de medicamentos sin registro es el caso de los niños y lleva a problemas muy conocidos, por ejemplo, falta de formulaciones adecuadas e información de prescripción adecuada y reacciones adversas a los medicamentos.[69]

---

y veterinario y por el que se crea una Agencia Europea de Medicamentos; Agencia de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos de América, Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use - FR 40942; Lewis, «Access to unlicensed medicines, who should pay when they are not provided for free?»

[68] Lewis, «Access to unlicensed medicines, who should pay when they are not provided for free?»

[69] Conroy, McIntyre, y Choonara, «Unlicensed and off Label Drug Use in Neonates»; Sean Tumer, Anthony J Nunn, y Imti Choonara, «Unlicensed drug use in children in the UK», *Paediatric and Perinatal Drug Therapy* 1, n.º 1 (mayo de 1997): 52-55; S Conroy et al., «Survey of Unlicensed and off Label Drug Use in Paediatric Wards in European Countries. European Network for Drug Investigation in Children», *BMJ (Clinical Research Ed.)* 320, n.º 7227 (8 de enero de 2000): 79-82, https://doi.org/10.1136/bmj.320.7227.79.

La investigación de medicamentos en niños plantea muchas dificultades. El rápido cambio del metabolismo en los primeros años de vida genera que cada estadio del desarrollo sea diferente, a pesar de la poca diferencia de edad, situación que no ocurre con los adultos.

Realizar estudios clínicos en estas poblaciones es muy oneroso con una cantidad suficiente de pacientes, el diseño es difícil y la cantidad de tiempo es muy limitada; adicionalmente los aspectos éticos relacionados son muy complejos y específicos; así como la obtención de un consentimiento que contemple el balance beneficio/riesgo en pacientes que no pueden darlo por sí mismos. Esta falta de estudios clínicos no ha impedido que en la práctica clínica se utilicen medicamentos sin la evidencia de eficacia y seguridad.

En España, García-López et al.,[70] mediante un estudio observacional descriptivo prospectivo de 6 semanas de duración, evaluaron el perfil de utilización de medicamentos en situaciones no autorizadas en una unidad de cuidados intensivos pediátricos de un hospital universitario. Se incluyeron pacientes ingresados con edades entre 0-18 años. Se evaluó cada uno de los medicamentos prescritos según la información reflejada en las fichas técnicas autorizadas por la EMA. Se clasificaron de manera estandarizada los medicamentos según la condición de prescripción en unlicensed, *off label* o aprobado. Se analizaron 696 prescripciones en total, que implicaron 102 fármacos diferentes. Todos los pacientes tuvieron al menos un tratamiento *off label.* El 8,6 % del total de tratamientos analizados se utilizaron en condiciones unlicensed y el 53,9 % en *off label*. El principal motivo de uso *off label* fue por

[70] Isabel García-López et al., «Utilización de medicamentos en condiciones off-label y unlicensed : resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos», *Anales de Pediatría* 86, n.º 1 (enero de 2017): 28-36, https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.01.026.

indicación, seguido de la edad y dosis. Existe una relación lineal entre frecuencia de uso de medicamentos en condiciones *off label* y la edad del paciente, aumentando esta frecuencia según disminuye la edad del paciente. Los medicamentos más utilizados en condiciones *off label* fueron: atropina, etomidato, metamizol y ranitidina. En condiciones unlicensed fueron: espironolactona, sildenafilo, acetazolamida e hidroclorotiazida. La unidad de cuidados intensivos pediátricos se caracteriza por una alto ratio de medicamentos prescritos en condiciones no autorizadas.

En España, la Ley 29/2006 de Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios,[71] en su artículo 24.1, 4 y 7 dispone que en circunstancias excepcionales, la AEMPS podrá conceder una autorizar para importación de medicamentos no autorizados en España. Dicha norma se desarrolla en el Real Decreto 1015/2009,[72] de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. En su artículo 17 regula los requisitos para solicitar la autorización del uso de medicamentos no autorizados en España pero sí en otros países. Conforme a esta norma Agencia podrá autorizar con carácter excepcional, el acceso a medicamentos no autorizados en España y destinados a su utilización en España

Arocas Casañ et al.,[73] describieron el uso de medicamentos *off label* y sin licencia en una UCIN. Clasificaron las prescripciones en tres grupos: dentro de ficha técnica, *off label* y sin licencia. Las prescripciones *off label* se separaron

---

[71] Jefatura del Estado, «Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios», Pub. L. No. BOE-A-2006-13554 (2006), https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2006-13554.

[72] Ministerio de Sanidad y Política Social, «Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales», Pub. L. No. BOE-A-2009-12002 (2009), https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2009-12002.

[73] Vicente Arocas Casañ et al., «Off-label and unlicensed drug use in a Spanish Neonatal Intensive Care Unit», *Farmacia Hospitalaria* 41, n.º 3 (1 de mayo de 2017): 371-81, https://doi.org/10.7399/fh.2017.41.3.10691.

según la razón por la que no se ajustaban a ella en cuatro grupos: dosis, frecuencia, edad e indicación. Se analizaron 273 prescripciones, de las cuales 145 se prescribieron según ficha técnica,113 *off label* y 15 sin licencia. De los 41 pacientes en total, 37 recibieron al menos un tratamiento *off label*. La razón con más reincidencia por la cual se consideró al fármaco FFT fue la edad, mientras que la indicación obtuvo el menor porcentaje. Los medicamentos más frecuentemente prescritos como *off label* fueron antiinfecciosos para uso sistémico, la ampicilina con un 18,6% de los casos y gentamicina con un 16,8%.

El fármaco sin licencia con mayor número de prescripciones fue la cafeína. Por lo tanto, en la UCIN la utilización de fármacos *off label* y sin licencia es muy habitual y similar a la de otros países. La mayoría de las prescripciones analizadas no disponen de estudios específicos en neonatos, aunque sí está ampliamente recomendado su uso en las guías de práctica clínica pediátricas. Plantean los autores que, desde el punto de vista legal, en España el uso de medicamentos en condiciones *off label* precisa de una autorización previa por las Comisiones de Farmacia y Terapéutica de las Comunidades Autónomas. Sin embargo, como se demuestra en el estudio, la prescripción *off label* en las UCIN es muy habitual y casi siempre urgente, ya que se trata de pacientes críticos, lo que hace inviable su autorización previa de manera individualizada. Por ello, sería conveniente tratar de protocolizar el uso *off label* en las situaciones que se repiten con más asiduidad, como por ejemplo, el tratamiento y la profilaxis antibiótica de la sepsis del recién nacido.

En Francia, Chalumeau et al.,[74] en una encuesta realizada durante un día sobre todas las recetas para pacientes menores de 15 años, encontraron que dieron

[74] M Chalumeau et al., «Off Label and Unlicensed Drug Use among French Office Based Paediatricians», *Archives of Disease in Childhood* 83, n.º 6 (diciembre de 2000): 502-5, https://doi.org/10.1136/adc.83.6.502.

2522 prescripciones a 989 pacientes, de los cuales el 33% fueron medicamentos *off label* o sin licencia. Un 4% recibió medicamentos sin licencia, mientras que un 56% recibieron solamente indicación *off label*. Los autores concluyen que son necesarias nuevas regulaciones en materia de concesión de licencias en Europa para darle a los niños medicamentos con registro y bajo las indicaciones de ficha técnica.

En Reino Unido, Conroy,[75] tuvo como objetivo determinar si existe una relación entre los errores de medicación y el estado de la autorización. Se analizaron los informes de errores en un hospital infantil del Reino Unido entre 2004 y 2006 en términos de estado de licencia y grado de daño y se compararon con la incidencia de uso de medicamentos sin registro y fuera de las indicaciones aprobadas en el hospital. Se consideró que 20 de 158 (13 %) errores causaron un daño moderado y 12 de ellos involucraron medicamentos sin licencia o fuera del uso aprobado. 138 (87%) causaron poco o ningún daño. Ninguno causó daño severo. El uso de sustancias sin licencia fue significativamente más probable que se asociara con errores que el uso con licencia tanto en niños como en recién nacidos. Concluyó el estudio que el uso de medicamentos sin registro parece estar asociado con errores de medicación en recién nacidos y niños. Los errores de medicación que causan daños moderados fueron significativamente más probables de estar asociados con medicamentos sin registro y fuera de indicaciones aprobadas que con medicamentos registrados.

En el Reino Unido, el estudio Emulsion realizado por Donovan et al,[76] analizó el uso de medicamentos sin registro. Determinaron que, en la práctica de prescribir

---

[75] Sharon Conroy, «Association between licence status and medication errors», *Archives of Disease in Childhood* 96, n.º 3 (1 de marzo de 2011): 305-6, https://doi.org/10.1136/adc.2010.191940.

[76] Gemma Donovan et al., «Exploring multidisciplinary use of unlicensed medicines in primary and secondary care (EMULSION) study», Report to Funders (Pharmacy Research UK, febrero de 2016), https://pharmacyresearchuk.org/wp-content/uploads/2016/05/EMULSION-Report.pdf.

medicamentos sin licencia, hay amplia participación de los médicos, pero que este hecho revela la falta de respaldo clínico que asegura la efectividad al administrarlo en los pacientes. Mencionan que el estado con o sin licencia no es un factor determinante para que los médicos y pacientes tomen una decisión sobre el medicamento a emplear, siendo así que algunos prescriptores no conocían que recetaron un medicamento sin licencia y por ende, desconocieron las implicaciones de esta acción. Por su lado, los farmacéuticos demostraron que tienen un mayor conocimiento de las consecuencias de usar estos fármacos. Sin embargo, se mostraron reticentes a brindar información al respecto del estado con o sin registro sanitario de un medicamento en ausencia de una buena relación con el médico prescriptor. Los pacientes mostraron intenciones de educarse en las motivaciones de los prescriptores para elegir un medicamento sin licencia sobre uno con licencia. Desearon conocer la información respecto a ambos medicamentos.

Lenk y Duttge en 2014,[77] plantean cuestiones muy claras sobre la comunicación con los pacientes y postulan que las necesidades de información de médicos y pacientes son diametralmente opuestas. Los pacientes consideran el estado de licencia de sus medicamentos importante al tomar decisiones, mientras que los médicos no creen que los pacientes deban tener eso en cuenta. Entre los padres de niños en una clínica renal alemana, solo entre el 24 % y el 30 % de los padres conocían el estado de licencia de sus medicamentos e identificaron un pequeño riesgo de que los padres rechazaran los medicamentos sin licencia o solo los usaran si no hubiera otra alternativa disponible.

[77] Lenk y Duttge, «Ethical and Legal Framework and Regulation for Off-Label Use: European Perspective».

Según Culshaw et al, dentro de un entorno de cuidados paliativos, solo el 15 % de las instituciones informaron regularmente a los pacientes que estaban recibiendo medicamentos sin autorización.[78]

3.3. La importación de medicamentos sin registro sanitario en Costa Rica

En Costa Rica es posible adquirir medicamentos sin necesidad de registro sanitario. Esta situación excepcional esta estipulada en el artículo 117 de la LGS, el cual dispone que e*l Ministerio de Salud, la Caja Costarricense de Seguro Social y cualquier otra entidad estatal, con funciones de salud pública o seguridad social, podrán adquirir medicamentos no registrados, en cualquier momento o circunstancia. En caso de urgencia o de necesidad pública, ese Ministerio podrá autorizar la importación de medicamentos no registrados. Para fines exclusivos de investigación, podrá autorizarse la importación, producción y uso de medicamentos no registrados, de conformidad con las disposiciones reglamentarias correspondientes.*

Con fundamento en este artículo, el Ministerio de Salud emitió el Reglamento para la autorización para la importación y adquisición de medicamentos no registrados.[79]

El artículo 4 de este reglamento señala que el Ministerio de Salud autorizará a la Caja Costarricense de Seguro Social y a otras entidades estatales la importación de medicamentos no registrados, por una única vez. Cuando se trate de importaciones con entregas parciales, sucesivas y prorrogables la autorización tendrá validez por todo el plazo o prórrogas correspondientes, salvo en aquellos

[78] Joseph Culshaw, David Kendall, y Andrew Wilcock, «Off-label prescribing in palliative care: A survey of independent prescribers», *Palliative Medicine* 27, n.º 4 (1 de abril de 2013): 314-19, https://doi.org/10.1177/0269216312465664.
[79] Poder Ejecutivo, Reglamento para la autorización para la importación y adquisición de medicamentos no registrados.

casos en que el CFF o la autoridad competente de otra entidad estatal demuestre, según los criterios que establezca el Ministerio de Salud, la imposibilidad de adquirir un producto registrado, para lo cual el fabricante o proveedor del medicamento, deberá aportar un certificado expedido por una persona farmacéutica debidamente incorporada al Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica, que indique que el medicamento cumple con la normativa vigente.

El Ministerio podrá autorizar la importación y adquisición de medicamentos no registrados para un paciente o grupos de pacientes en casos justificados, durante el tiempo que dure el tratamiento, para lo cual deberá presentar ante la Dirección de Atención al Cliente del Ministerio de Salud: 1. Epicrisis suscrita por el médico prescriptor, con fecha de emisión no mayor de tres meses. 2. Receta del medicamento a autorizar 3. Copia simple del documento de identificación del paciente.

Adicionalmente el Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos, Medicamentos para uso humano. Reg. Sanitario. Procedimiento para Reconocimiento Mutuo de Registro Sanitarios de Medicamentos para Uso Humano,[80] señala en el punto 13 algunas excepciones adicionales al registro sanitario. Se indica que es posible importar medicamentos sin registro sanitario, cuando la Autoridad Reguladora lo autorice, únicamente en los siguientes casos:

1. Donaciones
2. Emergencias nacionales y necesidad pública declaradas oficialmente.
3. Medicamentos huérfanos para los Estados Partes.

[80] Poder Ejecutivo, Publica Resolución N° 333-2013 (COMIECO-LXVI) de 12/12 /2013 y anexos: Reg.RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos, Medicamentos para uso humano. Req. Reg. Sanitario anexo 1. Procedimiento para Reconocimiento Mutuo de Reg. Sanitarios medicamentos anexo 2.

4. Medicamentos utilizados en estudios clínicos con protocolos aprobados
5. En casos de justificación médica.
6. Muestras para realizar trámites de registro.
7. Medicamentos comprados a través del Fondo Rotatorio OPS.

Un aspecto importante por señalar es que las disposiciones de los decretos ejecutivos están limitadas por las disposiciones de la ley, en este caso concreto las disposiciones de la LGS limitan las compras a las realizadas directamente por el Ministerio de Salud, la CCSS y cualquier otra entidad estatal, con funciones de salud pública o seguridad social.

La posibilidad de autorizar el ingreso de medicamentos sin registro sanitario que sea resultado de donaciones o de compras a través del Fondo Rotatorio OPS no está contemplado en la ley, sino que es una disposición administrativa contenida en un Reglamento Técnico Centroamericano, que como se ha indicado previamente es una norma que no está sobre la ley y que no puede contradecir a la ley.

La importación de medicamentos con fundamento en esta normativa presenta serias dudas respecto de la legalidad debido a que el decreto estaría más allá de las competencias que le atribuye el ordenamiento jurídico.

Adicionalmente la autorización de importar medicamentos huérfanos o en casos de justificación médica, plantea serias interrogantes respecto a la legalidad de la actuación de la Administración Pública y los límites para la adquisición de estos medicamentos.

El Ministerio de Salud emitió el “Reglamento para la autorización para la importación y adquisición de medicamentos no registrados N.º 36358-S”[81] con el fin de regular la adquisición e importación de medicamentos alérgenos no registrados, cuyo acceso es fundamental para el tratamiento de enfermedades en algunos pacientes.
La decisión administrativa se basó, entre otras consideraciones, en que al no existir a nivel internacional disposiciones que establezcan los requisitos para el registro de los productos alérgenos, no se tienen parámetros para ajustar la normativa nacional para realizar el registro sanitario y, por tanto, es necesario permitir bajo condiciones especiales, la importación de tales productos.

Se consideró que la incidencia de enfermedades alérgicas en Costa Rica es muy alta comparada con la de otros países y por ello la terapia desensibilizante con medicamentos alérgenos es de gran valor para la salud pública, al ser la única que varía el pronóstico de la enfermedad; además de que existen en el país pacientes a los cuales es necesario prescribirles medicamentos que no se encuentran registrados ante el Ministerio de Salud, razón por la cual el Estado se ve obligado a establecer un procedimiento para garantizar a estas personas el tratamiento de sus enfermedades a través del acceso a esos medicamentos.

El reglamento de cita indica que el Ministerio de Salud podrá autorizar la importación de medicamentos alérgenos a solicitud de los médicos alergólogos clínicos que se encuentren debidamente inscritos en el Colegio de Médicos de Costa Rica. Tal importación deberá hacerse a través de una droguería que cuente con el Permiso de Funcionamiento respectivo.

[81] Poder Ejecutivo, Reglamento para la autorización para la importación y adquisición de medicamentos no registrados.

Nótese que la única restricción que se realiza para importar estos alérgenos es que sea solicitado por médicos alergólogos clínicos, los cuales lo utilizarán a su discreción. Al igual que en los casos anteriores, el reglamento N.º 36358-S presenta serias inconsistencias respecto de las competencias del Ministerio de Salud para autorizar la importación de medicamentos sin registro sanitario.

La otra disposición para la importación de medicamentos sin registro sanitario es el Reglamento para la autorización sanitaria para el desalmacenaje y adquisición de medicamentos no registrados por entidades estatales con funciones de salud pública o seguridad social y para la autorización del desalmacenaje en caso de necesidad pública N.º 42751-S.[82]

Este reglamento tiene como objeto regular las autorizaciones para la adquisición de medicamentos no registrados por parte de la CCSS y cualquier otra entidad estatal con funciones de salud pública o seguridad social de conformidad con lo establecido en el artículo 117 de la LGS, incluidas las autorizaciones para la importación de medicamentos no registrados por parte de dichas entidades en caso de necesidad pública.

La justificación para emitir este reglamento ha sido la crisis sanitaria originada por la enfermedad COVID-19, de acuerdo con el panorama que se está viviendo a nivel nacional y mundial, producto de la pandemia, declarada por la OMS el 11 de marzo del 2020. Con el fin de que la ciudadanía cuente con productos seguros que coadyuven en la prevención y el tratamiento de dicha enfermedad, el país está realizando las acciones preparatorias pertinentes para hacer una gestión adecuada que permita el acceso oportuno a la o las vacunas y tratamientos que

[82] Poder Ejecutivo, Reglamento para la autorización sanitaria para el desalmacenaje y adquisición de medicamentos no registrados por entidades estatales con funciones de salud pública o seguridad social y para la autorización del desalmacenaje en caso de necesidad pública.

demuestren calidad, seguridad y eficacia, incluyendo procedimientos claros y expeditos para el proceso de autorización sanitaria para su importación. Al estimarse que se está ante una situación de emergencia nacional, se hace necesario y oportuno proceder de forma inmediata y diligente a la emisión de reglamentación.

Este reglamento no contó con consulta pública en apego a las disposiciones del artículo 361 inciso 2) de la Ley N.º 6227 del 2 de mayo de 1978 "LGAP",[83] el cual permite prescindir del proceso de consulta pública establecido.

Este reglamento entonces regula dos situaciones diferentes:

a) la autorización sanitaria para el desalmacenaje y adquisición de medicamentos no registrados por parte de entidades estatales con funciones de salud pública o seguridad social y
b) la autorización del desalmacenaje en caso de necesidad pública

El supuesto b) ciertamente se justifica en el ámbito de la pandemia, pero el supuesto a) se refiere al procedimiento ordinario de aprobación de medicamentos sin registro. El Ministerio de Salud por medio de este reglamento reguló un proceso ordinario que realiza el sistema público de salud, sin que pasara por un proceso de consulta pública.

Se establece en el reglamento que cuando se trate de adquisiciones con entregas parciales, sucesivas y prorrogables, la autorización tendrá validez por todo el plazo o prórrogas correspondientes. Excepcionalmente, se gestionará otra autorización de adquisición del mismo medicamento bajo las siguientes condiciones:

[83] Asamblea Legislativa, Ley General de la Administración Pública. N° 6227.

1. La entidad estatal con funciones de salud pública o seguridad social solicitante, debe acreditar desde el punto de vista administrativo y legal, la imposibilidad de adquirir un medicamento registrado, detallando alguna de las siguientes justificaciones:

a) Que no hubo participación de proveedores de medicamentos registrados en la licitación efectuada para la compra del producto que se requiere, a pesar de que se invitó a participar en primera instancia a proveedores de medicamentos registrados.
b) Que es una excepción de compra por régimen jurídico aplicable (leyes o tratados internacionales), que incluye la adquisición de medicamentos a través de OPS y COMISCA.
c) Que existe exclusión de medicamentos registrados, según el marco normativo que rige la contratación administrativa.
d) Por orden judicial.
e) Que existen medidas cautelares dictadas en sede judicial.

2. Desde la perspectiva técnica, la entidad estatal con funciones de salud pública o seguridad social solicitante debe acreditar la utilidad del medicamento, la imposibilidad de adquirir una alternativa terapéutica registrada y cuáles serían las implicaciones de salud pública que se suscitarían si la institución no lograra abastecerse del principio activo.

En lo correspondiente a la Caja Costarricense de Seguro Social, del punto 1. anterior deberá emitir el criterio la Gerencia de Logística y, en lo tocante a lo preceptuado en el punto 2, le concernirá brindar criterio a los Comités de Farmacoterapia (central o local).

En el caso de un medicamento biológico o de un medicamento que tiene al menos un principio activo que se encuentre dentro del listado priorizado de principios activos que deben demostrar equivalencia terapéutica establecido por el Ministerio de Salud, se debe tramitar la adquisición de un medicamento registrado ante una autoridad reguladora estricta o de un medicamento precalificado por la OMS.

3.4 Casos judiciales asociados a medicamentos sin registro

En la sentencia N.º 14280 - 2019[84] del año 2019, el médico tratante de una menor de edad diagnosticada con AME II, una enfermedad genética calificada como rara por ser pocas las personas que la padecen le prescribieron el medicamento Spinraza® (Nusinersen). El médico realizó las gestiones administrativas correspondientes ante el CCF para la adquisición del medicamento. Sin embargo, el comité lo negó en vista de que el medicamento no estaba registrado en el país y que la institución le brinda al paciente terapia física. Se presentó un recurso de amparo ante la Sala Constitucional al considerar vulnerados los derechos fundamentales del menor amparado.

Ante el requerimiento de la Sala, el CCF señaló que el medicamento solicitado, Spinraza®, no es parte de la LOM y es uno de los medicamentos más costosos del mundo, por lo que solicitan se tome en cuenta las implicaciones económicas de declarar con lugar el recurso. Consideran que la información facilitada no es científicamente válida, que la referencia de la EMA se basa en la mínima demostración de eficacia y que esto no es indicativo de que deba utilizarse el medicamento en cuestión, pues no considera el costo/beneficio, la efectividad ni

[84] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 14280 - 2019. Expediente 19-008130-0007-CO. 31 de Julio del 2019., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-928654 (2019).

la seguridad. Agregan que no se aportó información sobre la aplicación exitosa del fármaco en los países mencionados y que la institución ha brindado alternativas no farmacológicas para detener el progreso del padecimiento.

La Sección Clínica Médica Forense del Departamento de Medicina Legal del OIJ, consideró que el medicamento Nusinersen (Spinraza®) sí es beneficioso para el paciente. La Sala declaró con lugar el recurso, ordenando se le brinde el tratamiento con el medicamento Nusinersen (Spinraza®) en la dosis y período indicado por su médico, el cual será aplicado por este bajo su supervisión y responsabilidad.

Posteriormente, en el año 2021, la Sala emitió las sentencias N.º 21264 - 2021,[85] N.º 22984 – 2021.[86] En estos dos casos el paciente solicitó alguno de los tres tratamientos recomendados, sea el Spinraza® (nusinersen), el Evrysdi® (Risdiplam) o el Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec). En ambos casos, el CCF no aprobó la compra del medicamento, por lo cual se presentó un recurso de amparo.

Ante el requerimiento de la Sala, el CCF indicó que el Spinraza®, Evrysdi® y Zolgensma® tienen indicación por FDA para el uso en pacientes con AME, pero que **ninguno de los tres medicamentos se encuentra registrados en el Ministerio de Salud de Costa Rica**. Indican que, al ser medicamentos creados con tecnología reciente, no es posible determinar el costo-beneficio por la falta de información. Mencionan que, al solicitar tres medicamentos en un solo formulario sin preferencia por alguno, se requirió un vasto análisis de la evidencia

[85] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 21264 - 2021. Expediente 21-015339-0007-CO. 24 de Setiembre del 2021., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-1052177 (2021).
[86] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 22984 - 2021. Expediente 21-013486-0007-CO. 15 de Octubre del 2021., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-1055441 (2021).

de cada uno y comparación indirecta, ya que no existen estudios científicos donde se contrasten las tres opciones terapéuticas. Los estudios han demostrado una eficacia similar de manera indirecta en variables objetivas (escalas y sobrevida) entre Spinraza y Zolgensma; sin embargo, al comparar de forma indirecta estas variables con los resultados obtenidos al Risdiplam se observa que el porcentaje de evidencia tiende a ser menor.

La sección Clínica Médico Forense del Departamento de Medicina Legal del OIJ, consideró que los amparados cumplen con los criterios para aplicar alguno de los medicamentos (Nusinersen, Risdiplan o Onasemnogene abeparvovec), obteniendo así una expectativa razonable de beneficio.

La Sala constitucional resolvió para ambos casos declarar con lugar el recurso y ordenó a la CCSS, que de inmediato, se le facilite a la tutelada alguno de los medicamentos (Nusinersen, Risdiplan o Onasemnogene abeparvovec), prescritos por su médico tratante, bajo la entera responsabilidad y supervisión de éste.

En estas sentencias se muestra la variación en menos de tres años de los criterios judiciales para resolver el caso de un medicamento que no está registrado, en el caso del año 2019 se rechazó el recurso de amparo en vista que el medicamento no estaba registrado. Para el 2022, el medicamentos Spinraza®, sigue sin estar registrado, no obstante la Sala Constitucional resolvió en 2021 que el medicamento debía de suministrarse a los pacientes.

Las sentencias de la Sala Constitucional son inapelables y obligan a la institución de salud a tener que realizar la compra del medicamento en el mercado internacional y realizar las gestiones ante el Ministerio de Salud para su importación al país.

3.5. Consideraciones sobre el uso de medicamentos sin registro sanitario

La reglamentación emitida por el Ministerio de Salud únicamente regula el proceso de adquisición de medicamentos, sin embargo, no se regula las condiciones de uso de estos productos.

El correcto uso de medicamentos está directamente relacionado con la seguridad del paciente. Los profesionales de la salud deben velar porque el uso de los medicamentos sea correcto, es decir, que todo el proceso, desde la prescripción hasta la administración, siga las normas de buenas prácticas para garantizar la efectividad del medicamento y la seguridad del paciente. Por ello, emplear medicamentos sin licencia representa un tema de análisis, con tal de garantizar que disminuyan los posibles riesgos cuando se le receta un medicamento sin registro a un paciente, pero considerando y validando las necesidades individuales de las personas atendidas.[87]

Sutherland y Waldek,[88] explican que los efectos adversos son poco reportados, por lo que en medicamentos sin licencia son aún menos la cantidad de informes de efectos adversos; así la farmacovigilancia en este tema se vuelva de gran relevancia. Se demuestra este hecho en el estudio de Bellis et al., donde asociaron el uso de medicamentos sin licencia con un mayor riesgo de presentar efectos adversos.[89] En estos casos no existe obligación de informar sobre dichos eventos debido a que la responsabilidad recae sobre el profesional prescriptor y

---

[87] Adam Sutherland y Stephen Waldek, «It is time to review how unlicensed medicines are used», *European Journal of Clinical Pharmacology* 71, n.º 9 (septiembre de 2015): 1029-35, https://doi.org/10.1007/s00228-015-1886-z.
[88] Sutherland y Waldek.
[89] Jennifer R Bellis et al., «Adverse Drug Reactions and Off-Label and Unlicensed Medicines in Children: A Prospective Cohort Study of Unplanned Admissions to a Paediatric Hospital», *British Journal of Clinical Pharmacology* 77, n.º 3 (marzo de 2014): 545-53, https://doi.org/10.1111/bcp.12222.

dispensador así como el equipo interdisciplinario, a diferencia del proceso realizado para productos con autorización de comercialización, donde existe la obligación de tener un sistema de farmacovigilancia.[90]

El uso de medicamentos sin registro está muy extendido y es probable que aumente, especialmente en el campo de las enfermedades menos comunes o raras. La responsabilidad por el uso de estos medicamentos recae en el profesional que prescribe.

Los pacientes tienen derecho a utilizar medicamentos que no están registrados, pueden exigir este derecho al sistema público de salud por medio de recursos de amparo. A pesar de la falta de evidencia clínica que tengan los medicamentos, en estos procesos judiciales no se puede analizar detalladamente la información científica de la mejor calidad.

La normativa que regula la gestión de estos medicamentos es escasa y no brinda seguridad suficiente para los pacientes, la normativa no exige un consentimiento informado del paciente, no se exige un seguro que cubra los posibles daños. El fabricante ni siquiera tiene que estar informado del uso que se da a los medicamentos en el país.

Para garantizar el uso seguro y eficaz de estos productos, se deben implementar procesos sólidos de gobernanza clínica con información adecuada disponible para los pacientes. Los proveedores de atención médica deben revisar su uso de medicamentos sin autorización para garantizar que se usen medicamentos autorizados siempre que sea posible.

---

[90] European Commission, «The EU pharmacovigilance section», Pharmacovigilance, accedido 14 de enero de 2022, https://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance_en; Sutherland y Waldek, «It is time to review how unlicensed medicines are used».

Capítulo 4. Uso de medicamentos en indicaciones no aprobadas o uso *off label*

4.1. Concepto de uso fuera de indicaciones aprobadas u *off label*

El término “fuera de indicaciones aprobadas”, “no autorizada”, “uso alternativo” o “en condiciones diferentes” describe cuando un medicamento se emplea en indicaciones o en modos de uso diferente a las aprobadas en el registro sanitario otorgado por la autoridad sanitaria del país correspondiente. Estos cambios pueden ser en la patología a tratar, la dosis, la vía de administración o rangos de edad. Este término equivale a uso *off label* [91] o "fuera de etiqueta" como se conoce en muchos países.[92]

Este uso puede acoger distintos supuestos, el uso en una indicación totalmente distinta a la aprobada en la monografía; uso en la misma indicación aprobada, pero en distintos subgrupos de pacientes; uso en condiciones distintas, por ejemplo, a mayor o menor dosis, una duración de tratamiento distinta o por una vía de administración diferente a la autorizada.[93]

El uso de medicamentos fuera de indicaciones es muy frecuente en los servicios médicos. Por ejemplo, el antihistamínico difenhidramina se ha usado para disminuir la emesis tras tratamientos de quimioterapia y disminuir el insomnio.[94]

---

[91] En Costa Rica se suele utilizar el término *off-label* para referirse a este uso fuera de las indicaciones aprobadas por el Ministerio de Salud, por lo cuál se mantendrá el anglicismo.

[92] Sean Turner et al., «Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study», *BMJ* 316 (1998): 343-45, https://doi.org/10.1136/bmj.316.7128.343; Richard Day, «Off-Label Prescribing», *Australian Prescriber* 36, n.º 6 (2013): 5-7, https://doi.org/10.18773/austprescr.2013.075; Randall S. Stafford, «Regulating Off-Label Drug Use — Rethinking the Role of the FDA», *New England Journal of Medicine* 358, n.º 14 (3 de abril de 2008): 1427-29, https://doi.org/10.1056/NEJMp0802107.

[93] Hector Jausás Farré y Castellet Esquerrà Castellet, «Utilización de medicamentos no autorizados o en situaciones especiales», en *Tratado de Derecho Farmacéutico*, 1.ª ed. (España: Aranzadi, 2017), 405-29; Jordi Faus Santasusana y José Vida Fernández, *Tratado de Derecho Farmacéutico*, 1.ª ed. (España: Aranzadi, 2017).

[94] «Drug Facts and Comparisons 4.0», Drug Facts and Comparisons 4.0., s. f., http://online.factsand comparisons.com/index.aspx.

Para tratar la fobia social, se han empleado β-bloqueadores.[95] Algunos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina como la paroxetina, sertralina y fluoxetina se utilizan para el tratamiento de eyaculación precoz.[96] Además, debido a la alta incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios, los médicos han recurrido a indicar bolos e infusiones de propofol y dexametasona, tratamientos que no han sido aprobados.[97]

El atenolol y metroprolol se han usado como profilácticos para la migraña.[98] En el área de cardiología, a la amiodarona se ha utilizado para tratar la taquicardia supraventricular,[99] mientras que la aspirina para tratar la enfermedad de Kawasaki y para la antitrombosis en fibrilación atrial.[100]

La amitriptilina está indicada como antidepresivo, pero se utiliza *off label* para dolores abdominales intensos provocados por el síndrome de colon irritable.[101] Por su lado, la gabapentina se ha utilizado *off label* para tratar una gran cantidad de padecimiento desde el trastorno bipolar a dolores de cabeza y diabetes.[102] En

---

[95] Michael R. Liebowitz et al., «Social Phobia: Review of a Neglected Anxiety Disorder», *Archives of General Psychiatry* 42, n.º 7 (1 de julio de 1985): 729-36, https://doi.org/10.1001/archpsyc.1985.01790300097013.

[96] Kimberly J Stone, Anthony J Viera, y Christopher L Parman, «Off-label applications for SSRIs», *American Family Physician* 68, n.º 3 (2003): 498-504.

[97] Christopher M Wittich, Christopher M Burkle, y William L Lanier, «Ten Common Questions (and Their Answers) about off-Label Drug Use», *Mayo Clinic Proceedings* 87, n.º 10 (octubre de 2012): 982-90, https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.04.017; Tong J. Gan et al., «Consensus Guidelines for Managing Postoperative Nausea and Vomiting», *Anesthesia & Analgesia* 97, n.º 1 (2003), https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/2003/07000/Consensus_Guidelines_for_Managing_Postoperative.14.aspx.

[98] Hsiang-Wen Lin, Kathy Phan, y Swu-Jane Lin, «Trends in off-label β-blocker use: A secondary data analysis», *Clinical Therapeutics* 28, n.º 10 (2006): 1736-46, https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.10.015.

[99] «Drug Facts and Comparisons 4.0».

[100] «Drug Facts and Comparisons 4.0».

[101] Jeana Frost et al., «Patient-Reported Outcomes as a Source of Evidence in off-Label Prescribing: Analysis of Data from PatientsLikeMe», *Journal of Medical Internet Research* 13, n.º 1 (21 de enero de 2011): e6-e6, https://doi.org/10.2196/jmir.1643.

[102] Douglas A Dobecki, Sanford M Schocket, y Mark S Wallace, «Update on pharmacotherapy guidelines for the treatment of neuropathic pain», *Current Pain and Headache Reports* 10, n.º 3 (2006): 185-90, https://doi.org/10.1007/s11916-006-0044-9.

EEUU, este medicamento también es una alternativa de tratamientos con opioides. Sin embargo, se ha analizado que puede relacionarse con el abuso de sustancias como los opioides, por lo que el riesgo/beneficio de esta práctica debe verificarse al igual que la eficacia de este uso, pues se han visto resultados benéficos leves o nulos.[103]

Debido a la exclusión de la población pediátrica de los estudios clínicos, el uso de medicamentos *off label* es ampliamente practicado en este ámbito, por lo que hay abundantes ejemplos, entre ellos la morfina, la cual no ha recibido una indicación para tratar el dolor en niños, pero es usado en pacientes pediátricos hospitalizados.[104] También, los pacientes con trastornos psiquiátricos suelen ser excluidos de los ensayos clínicos. Al ser condiciones complejas de estudiar que tienen síntomas distintos según su estado o avance, es frecuente el uso *off label* de medicamentos para tratar trastornos psiquiátricos.[105]

Los estudios científicos dirigidos a estudiar el uso *off label* son escasos, en Costa Rica no existen estudios publicados relacionados con este tema. En otros países existen algunos estudios enfocados en esta condición especial, por lo cual es posible analizar algunas investigaciones para analizar la experiencia en esos sistemas de salud.

---

[103] Alyssa M Peckham et al., «Gabapentin for Off-Label Use: Evidence-Based or Cause for Concern?», *Substance Abuse: Research and Treatment* 12 (enero de 2018): 1-8, https://doi.org/10.1177/1178221818801311.

[104] Wittich, Burkle, y Lanier, «Ten Common Questions (and Their Answers) about off-Label Drug Use»; Samir S. Shah et al., «Off-label Drug Use in Hospitalized Children», *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 161, n.º 3 (1 de marzo de 2007): 282-90, https://doi.org/10.1001/archpedi.161.3.282; Samir S. Shah et al., «Error in Table 2 in: Off-label Drug Use in Hospitalized Children», *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 161, n.º 7 (1 de julio de 2007): 655-655, https://doi.org/10.1001/archpedi.161.7.655.

[105] Hua Chen et al., «Off-label use of antidepressant, anticonvulsant, and antipsychotic medications among Georgia medicaid enrollees in 2001», *The Journal of Clinical Psychiatry* 67, n.º 6 (2006): 972-82, https://doi.org/10.4088/jcp.v67n0615; G C Alexander et al., «Increasing Off-Label Use of Antipsychotic Medications in the United States, 1995-2008», *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 20, n.º 2 (febrero de 2011): 177-84, https://doi.org/10.1002/pds.2082; «Drug Facts and Comparisons 4.0».

4.2. La experiencia en otros países con el uso *off label* de medicamentos

En la UE, la Directiva (CE) 726/2004,[106] pretende uniformar los procesos de autorización y dispone que no puede comercializarse ningún medicamento a no ser que la Comunidad haya concedido una autorización de comercialización de conformidad con lo dispuesto en ese reglamento.

En el caso de España, la Ley 29/2006 de Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.[107] En su artículo 24.3 reglón segundo dispone que *el Ministro de Sanidad y Consumo establecerá las condiciones para la prescripción de medicamentos autorizados cuando se utilicen en condiciones distintas a las autorizadas, que en todo caso tendrá carácter excepcional.*

Dicha norma se desarrolla en el Real Decreto 1015/2009,[108] de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. En su artículo 13 se dispone los tres requisitos principales para el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas en España.

1. La utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan

---

[106] Parlamento Europeo y el Consejo, Reglamento 726/2004/EC del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a los procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea una Agencia Europea de Medicamentos.
[107] Jefatura del Estado, Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
[108] Ministerio de Sanidad y Política Social, Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario. El médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.[109]

2. La Agencia podrá elaborar recomendaciones de uso cuando pudiera preverse razonablemente un riesgo para los pacientes derivado de la utilización de un medicamento en condiciones no contempladas en la ficha técnica, cuando se trate de medicamentos sometidos a prescripción médica restringida, conforme al Real Decreto 1345/2007,[110] de 11 de octubre, o cuando el uso del medicamento en estas condiciones suponga un impacto asistencial relevante. La utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, siguiendo las recomendaciones de uso emitidas por la Agencia, responderá en todo caso a los requisitos establecidos en el apartado anterior.

3. Las recomendaciones que emita la Agencia se tendrán en cuenta en la elaboración de protocolos terapéuticos asistenciales de los centros sanitarios.

---

[109] Jefatura del Estado, «Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.», Pub. L. No. Ley 41/2002, BOE-A-2002-22188 (2002), https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2002-22188#:~:text=La%20presente%20Ley%20tiene%20por,de%20informaci%C3%B3n%20y%20documentaci%C3%B3n%20cl%C3%ADnica.

[110] Ministerio de Sanidad y Consumo, «Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.», Pub. L. No. Real Decreto 1345/2007, BOE-A-2007-19249 (2007), https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2007-19249#:~:text=A%2D2007%2D19249-,Real%20Decreto%201345%2F2007%2C%20de%2011%20de%20octubre%2C%20por,de%20uso%20humano%20fabricados%20industrialmente.

Danés et al., explican que, a partir del 2009, el Real Decreto 1015/2009,[111] regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, en condiciones no aprobadas, el uso compasivo de medicamentos y de medicamentos no comercializados en España. Mediante su estudio evaluaron la evidencia clínica, el resultado y el costo del uso no autorizado de medicamentos en el ámbito hospitalario mediante un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico del uso *off label* de medicamentos de cinco hospitales de tercer nivel, con un total de 226 pacientes participantes del estudio.

El uso *off label* fue elegido como tratamiento de elección para los pacientes debido a que los recibidos previamente tuvieron respuestas clínicas subóptimas. De los 232 medicamentos empleados con 102 indicaciones *off label,* el de mayor uso fue rituximab, seguido de la toxina botulínica y omalizumab, todos con evidencia clínica baja. Los efectos beneficiosos fueron leves en 82 pacientes, 71 de ellos mostraron una respuesta clínica adecuada, 11 se estabilizaron, mientras que 58 presentaron efectos adversos, de los cuales 11 fueron graves. Con estos resultados, los autores concluyen que se observan leves respuestas clínicas beneficiosas en la mayoría de los pacientes, pero a costa de efectos adversos y altos costos.[112]

En este estudio se plantean cuestionamientos respecto de la evidencia científica relativa a la materia regulada en el Real Decreto 1015/2009,[113] respecto de la relación entre la eficacia clínica frente al costo y los efectos adversos.

---

[111] Ministerio de Sanidad y Política Social, Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.
[112] I. Danés et al., «Outcomes of Off-Label Drug Uses in Hospitals: A Multicentric Prospective Study», *European Journal of Clinical Pharmacology* 70, n.º 11 (noviembre de 2014): 1385-93, https://doi.org/10.1007/s00228-014-1746-2; Ministerio de Sanidad y Política Social, Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.
[113] Ministerio de Sanidad y Política Social, Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

También en España, García-Sabina, Rabuña Rey y Martínez-Pacheco indican que el uso *off label* de los medicamentos es común en el área hospitalaria, por lo cual se debería seguir un protocolo con tal de garantizar el consentimiento informado del paciente. Identificaron que en el 22.3% del total de enfermedades que investigaron, está descrito el uso *off label* de medicamentos. Contar con una lista de enfermedades que se tratan con las indicaciones no aprobadas en ficha técnica de los medicamentos sería de utilidad para la Comisión de Farmacia y Terapéutica al ofrecerle una referencia de aquellas enfermedades en las que sería prioritario monitorizar la existencia de protocolos terapéuticos asistenciales.[114]

Schirm *et al.,* en un estudio transversal establecen los factores de riesgo de emplear medicamentos en condiciones *off label* y sin registro en pacientes pediátricos, se analizaron 66 222 recetas que clasificaron en: sin registro, *off label* y *on label*. Además, dividieron por grupos de edad y tipo de fármacos. Determinaron que los pacientes entre 0-1 año presentan mayor incidencia de consumo de medicamentos *off label*, mientras que aquellos sin registro están mayormente indicados para pacientes entre 12-16 años.

Los medicamentos oftálmicos y otológicos, tanto en uso *off label* como sin registro sanitario, tiene el mayor uso en los Países Bajos en las poblaciones analizadas. Concluyen que la prescripción de estos medicamentos sistémicos en condiciones *off label* y si registro sanitario representa un factor de riesgo. Los

[114] A. García-Sabina, R. Rabuñal Rey, y R. Martínez-Pacheco, «Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica», *Farmacia Hospitalaria* 35, n.º 5 (2011): 264-77, https://doi.org/10.1016/j.farma.2010.06.011.

autores mencionan que deben intensificarse los esfuerzos por tener medicamentos con indicaciones para la población pediátrica.[115]

Lenk *et al.,* analizaron que el conocimiento de los padres de pacientes pediátricos sobre el uso *off label* de medicamentos es pobre, lo cual es incongruente con la ética y buenas prácticas de emplear estos medicamentos en niños. Se debe contar con el consentimiento informado de los padres, ya que el análisis de riesgo/beneficio debe incluir la posición de los padres y emplear medicamentos *off label* está asociado con una mayor probabilidad de presentar reacciones adversas. Según el estudio, informar a los padres correctamente al respecto podría aumentar la participación de su parte sobre los estudios clínicos con los niños porque aquellos padres con el menos conocimiento sobre esta práctica son los más reticentes a dejar que sus hijos participen de un estudio. Además, encontró que el 9% de los padres con enfermedades crónicos rechazarían tratar a sus hijos con un medicamento *off label*, al igual que el 20% de los padres de niños sanos.[116]

Según Choonara y Conroy, en Reino Unido un tercio de los pacientes pediátricos y el 90% de los niños en las unidades de cuidados intensivos neonatales reciben medicamentos en condición de *off label* y sin licencia, principalmente broncodilatadores, antibióticos y analgésicos. Explican que debido al uso fuera de indicación aumenta el riesgo de presentar toxicidad o efectos adversos, sin embargo, por el poco número de estudios con niños, este riesgo no está claro en la población pediátrica.[117]

---

[115] Eric Schirm, Hilde Tobi, y Lolkje T.W. de Jong-van den Berg, «Risk factors for unlicensed and off-label drug use in children outside the hospital», *Pediatrics* 111, n.º 2 (2003): 291-95, https://doi.org/10.1542/peds.111.2.291.
[116] Christian Lenk et al., «Off-Label, off-Limits? Parental Awareness and Attitudes towards off-Label Use in Paediatrics», *European Journal of Pediatrics* 168, n.º 12 (diciembre de 2009): 1473-78, https://doi.org/10.1007/s00431-009-0956-6.
[117] Imti Choonara y Sharon Conroy, «Unlicensed and Off-Label Drug Use in Children», *Drug Safety* 25, n.º 1 (1 de enero de 2002): 1-5, https://doi.org/10.2165/00002018-200225010-00001.

Joerger *et al.*, en Suiza identifican que la información respecto al uso de medicamentos *off label* en oncología es limitada, por lo que, mediante un estudio prospectivo, con datos de pacientes en tratamiento afiliados a la Red de Oncología de Suiza Oriental, cuantifican, caracterizan y comparan el uso de medicamentos según lo indicado en la etiqueta nacional respecto a las recomendaciones de las terapias internacional. Los 985 pacientes parte del estudio sumaron 1737 tratamientos farmacológicos de los cuales 32.4% fueron *off label*, procedimiento que no estaba respaldado por la ESMO. Los investigadores encontraron que un tercio del total de pacientes oncológicos reciben tratamientos farmacológicos *off label*, y aquellas quimioterapias o fármacos que se aplican fuera de indicación que no están respaldadas por la ESMO son la minoría.[118]

En Italia, la Ley N.º 648/1996,[119] es el principal instrumento legal que trata sobre el uso *off label*, esta ley establece que en ausencia de una alternativa terapéutica válida, el Servicio Nacional de Salud podrá reembolsar por el uso de medicamentos innovadores que han sido aprobados en otros estados miembros europeos, pero no en Italia; que aún no han sido autorizados por la AIFA, pero están siendo estudiados en ensayos clínicos; y, medicamentos a ser utilizados para una indicación distinta a la aprobada. La AIFA mantiene y actualiza periódicamente una lista de todos los medicamentos que pueden ser reembolsados por el Servicio Nacional de Salud, la llamada “Lista 648”. En virtud de la citada legislación, los profesionales de la salud pueden prescribir medicamentos incluidos en esta lista para uso no autorizado y obtener reembolso

[118] M. Joerger et al., «Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: a population-based prospective cohort study», *European Journal of Clinical Pharmacology* 70, n.º 6 (2014): 719-25, https://doi.org/10.1007/s00228-014-1662-5.
[119] «Conversión en ley del decreto-ley de 21 de octubre de 1996, n. 536, que contiene medidas para la contención del gasto farmacéutico y la redeterminación del tope de gasto para el año 1996.», Pub. L. No. Ley 648/1996 (1996), https://www.aifa.gov.it/legge-648-96.

del Servicio Nacional de Salud. Conforme con esta ley, el uso *off label*, está permitido, pero no es reembolsado a los pacientes.

El estudio de Pandolfini *et al*., evaluó el uso de medicamentos no autorizados en los hospitales pediátricos en Italia, analizando las 4265 recetas expedidas para los 1461 pacientes ingresados desde diciembre de 1998 hasta febrero de 1999. Al 89% de los niños les correspondió el 60% de las prescripciones en condiciones *off label*, donde las principales clases de fármacos eran antibióticos, analgésicos y antiasmáticos. Los principales usos *off label* correspondieron a administración en dosis y frecuencias no autorizadas y falta de indicación pediátrica. Los efectos adversos por uso fuera de indicaciones reportados fueron problemas respiratorios y fiebre. Por ello, los autores explican que se requiere de una intervención tanto legislativa como terapéutica más basa en la evidencia, que regule el uso fuera de indicación y asegure el uso racional de los medicamentos.[120]

Shimazawa plantea que en Japón los problemas asociados con el uso de medicamentos no aprobados, como la falta de conocimiento de los médicos sobre los requisitos de la etiqueta y las limitaciones del seguro de salud, son más graves en Japón que en Occidente, porque muchas indicaciones que han obtenido la aprobación internacional aún no han sido aprobadas en Japón. La brecha entre Japón y Occidente con respecto al acceso a los medicamentos consiste en retrasos en el lanzamiento de nuevos medicamentos, así como en la aprobación de aplicaciones complementarias para indicaciones fuera de la etiqueta.[121]

---

[120] C Pandolfini et al., «Off-Label Use of Drugs in Italy: A Prospective, Observational and Multicentre Study», *Acta Paediatrica* 91, n.º 2 (2002): 339-47, https://doi.org/10.1080/08035250252834030.

[121] Rumiko Shimazawa y Masayuki Ikeda, «Japanese Regulatory System for Approval of Off-Label Drug Use: Evaluation of Safety and Effectiveness in Literature-Based Applications», *Clinical Therapeutics* 34, n.º 10 (2012): 2104-16, https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.09.004.

Aunque el proceso regular de aprobación de nuevos medicamentos es muy similar al de Occidente y la prescripción fuera de indicaciones aprobadas es legal y común, el sistema de seguro de salud en Japón no cubre el uso de medicamentos en estas condiciones, incluso en presencia de pruebas sólidas que lo respalden. Para obtener cobertura del seguro, el MHLW requiere que el patrocinador presente una solicitud complementaria similar a la solicitud complementaria de nuevo medicamento requerida por la FDA de los EEUU. La aprobación del MHLW por lo general da como resultado el reembolso del seguro. Sin embargo, el largo y costoso proceso de aprobación a menudo desalienta a los patrocinadores a presentar solicitudes. Para que un nuevo fármaco fuera aprobado en Japón, a menudo se requerían adicionalmente ensayos clínicos con sujetos japoneses para evaluar la eficacia y seguridad del fármaco.[122]

Según el estudio publicado por Shimazawa el número de aprobaciones y solicitudes por año no mostró una tendencia consistente. El tiempo medio de revisión fue de 16,4 meses, que no se vio afectado por el estado de aprobación internacional o la evidencia de la literatura. Este esquema de aprobación se aplicó no solo a una nueva indicación (56 solicitudes [70 %]) o dosificación (9 [11 %]) sino también a una nueva vía de administración (13 [16 %]). De las 80 solicitudes, 46 (58%) habían sido aprobadas en los EEUU, el Reino Unido o ambos; 11 (14%), en otros países; y 23 (29%), en ningún país. Para aprobaciones, los informes de revisión no se publicaron; los otros 78 se basaron en libros de texto estándar o pautas, mientras que 67 (84%) se basaron en ambos. La variedad y cantidad de evidencia bibliográfica proporcionada en la solicitud no mostró una tendencia constante con respecto al estado de aprobación internacional. Concluyeron que la aprobación previa por parte de autoridades extranjeras, aunque importante, no parece ser esencial para la

[122] Shimazawa y Ikeda.

aprobación en Japón. Sin embargo, la verificación de la seguridad y la eficacia de los agentes por medio de guías o libros de texto estándar se usó de manera constante para obtener la aprobación para el uso *off label*.[123]

Respecto al uso *off label*, la situación en Japón es similar a la que sucede en Costa Rica, el sistema de seguro de salud no cubre el uso de medicamentos en condiciones *off label*. Para que una persona tenga acceso al medicamento en condiciones diferentes a las aprobadas, este tiene que, además de estar autorizado por el Ministerio de Salud, ser aprobado por las instancias internas del sistema público de salud, concretamente el CCF. Las razones para que el sistema de salud niegue el uso *off label* de los medicamentos es muy variado, entre las que están las económicas y científicas. El procedimiento administrativo para la aprobación del uso del medicamento en el paciente no incluye la participación activa de este, por lo cual, el fenómeno que se ha presentado es que los pacientes acuden al tribunal constitucional a interponer recursos de amparo para obtener los medicamentos necesarios.

En EEUU, la FDA tiene extensa autoridad sobre los productos de naturaleza alimentaria, medicamentosa, cosmética y dispositivos médicos.[124] A finales del siglo XIX las restricciones relacionadas con las drogas eran mínimas. Se les etiquetó como elixires que aliviaban las dolencias. Hasta inicios del siglo XX, el antecesor de la FDA, la Oficina de Química del Departamento de Agricultura, comenzó a regular los medicamentos mediante la Ley de Alimentos y Medicamentos Puros de 1906. La ley prohibió comercio interestatal de drogas

[123] Shimazawa y Ikeda.
[124] Katherine A. Helm, «Protecting Public Health from Outside the Physician's Office: A Century of FDA Regulation from Drug Safety Labeling to Off-Label Drug Promotion», *Fordham Intellectual Property, Media and Entertainment Law Journal* 18, n.º 1 (2007): 117-87.

adulteradas, es decir, cuando su potencia, calidad o pureza era distinta a la de los estándares profesionales.[125]

Aunque los médicos están sujetos a pocos controles directos respecto a sus servicios profesionales y hábitos de prescripción, en general el sistema de salud tiene abundantes regulaciones. La FDA es una Agencia parte del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EEUU, autorizada por el Congreso para fomentar la seguridad y eficacia de los medicamentos y dispositivos médicos que se venden en EEUU. La FDA tiene tres misiones: 1) proteger la salud pública cerciorándose que los medicamentos, siendo seguros y efectivos, llegarán al mercando oportunamente; 2) monitorear los productos después de administrados o utilizados para tener una seguridad continua; 3) ayudar a las personas para que tengan información precisa basada en la evidencia para preservar y mejorar su salud. La FDA emplea estándares y regulaciones de productos para delimitar los requerimientos que deben seguir y cumplir las compañías farmacéuticas para controlar la seguridad del producto, dando la información correcta a los consumidores y los profesionales de la salud.[126]

La FDA mantiene un amplio control sobre la publicidad que las compañías farmacéuticas generan sobre sus productos farmacéuticos aprobados, dirigida tanto a los pacientes como los profesionales de la salud. Estas normas incluyen que la información promocional para médicos sea precisa y la necesaria para recetar óptimamente a los pacientes, dándoles las instrucciones adecuadas para los usos aprobados. Así, el alcance regulatorio que tiene la FDA controla casi todos los aspectos de la comunicación entre las industrias, los prescriptores y consumidores en los EEUU.[127]

---

[125] A. Helm.
[126] A. Helm.
[127] A. Helm.

Una premisa de las regulaciones de la FDA proteger a los consumidores de los fines de lucro de las empresas farmacéuticas privadas. Sin embargo, para la FDA no es posible evaluar las necesidades de pacientes individuales en sus tratamientos. La FDA no pretende regular la práctica médica ni interferir con la relación entre los médicos y los pacientes, por el contrario, acepta la libertad de prescripción de cualquier fármaco o régimen de tratamiento aprobado. Los médicos conocen el proceso de aprobación de una droga, por lo que se considera que están capacitados para evaluar críticamente la utilidad del fármaco según las necesidades del paciente, así como recetar estos productos para las indicaciones que fueron aprobadas o para las que no, es decir, en condiciones *off label*. Ahora bien, promocionar los usos *off label* por parte directa de la empresa farmacéutica, está prohibido, ya que impediría que el médico y el paciente cuenten con la información necesaria para tomar decisiones de manera informada e imparcial. El uso *off label* es generalizado por los EEUU, a pesar de conocer las implicaciones y riesgos que representa esta práctica.[128]

En Brasil, no existe una regla específica y objetiva para regulación general y uniforme del *off label* en el país.[129] Como indica Fernandes da Silva, el Estado brasileño por medio de Anvisa, no tiene competencia legal para intervenir directamente en la práctica de prescripción *off label* de medicamentos y productos de interés para la salud, sin embargo, es posible utilizar estrategias para ejercer algún tipo de control sobre este asunto. Las formas de control utilizadas en Brasil son similares en varios aspectos a los utilizados por la FDA en los EEUU. Las similitudes residen en la necesidad de apoyarse en estudios de post-comercialización, en la estructuración de medios de control sobre la

[128] A. Helm.
[129] Marilusa Cunha da Silveira, «Off Label Use of Medicines in Brazil» (Doctorado, Rio de Janeiro, RJ, Brasil., Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca., 2019), https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/39683.

promoción de medicamentos, incluso para los prescriptores, y la continua necesidad de mejorar los métodos de aprobación de productos para su comercialización. Hasta la fecha, indicaciones de uso se aprueban como resultado de la seguridad de los productos para la salud, y la no nocividad del producto, permitiendo la liberación para el consumo, pero sin limitar el consumo para la indicación inicial utilizada como parámetro en el registro. Esto indica que las limitaciones del proceso de registro, como la incapacidad de aprobar adecuadamente todas las indicaciones posibles de un producto en particular antes del registro inicial y asumir los riesgos de no brindar un tratamiento, la prescripción *off label* es una derivación lógica y necesaria del modelo de vigilancia actual.[130]

Uno de los pocos estudios realizados en Brasil respecto al uso *off label* fue el realizado por Borges *et al.*, en el cual analizan la prevalencia del uso de antiepilépticos en las condiciones mencionadas, según la FDA y la ANVISA de Brasil. Se toma en cuenta que las crisis epilépticas son comunes en niños, por lo cual, los medicamentos antiepilépticos representan la base del tratamiento para la población pediátrica. No obstante, muchos de estos medicamentos se emplean en condiciones *off label*. Los investigadores realizaron un estudio transversal retrospectivo observacional con las recetas diarias de 6637 pacientes pediátricos con tal de analizar el uso que se les da a los fármacos antiepilépticos recetados. Encontraron que estas drogas se emplean principalmente sin registro sanitario y *off label*. La mayoría de los niños parte del estudio recibieron un antiepiléptico en estas condiciones en ambas agencias, sin embargo, la cantidad de pacientes que utilizaron medicamentos sin licencia fue similar en ambos países, mientras que las pacientes que se les administró un medicamento *off*

[130] Patricia Fernandes da Silva Nobre, «Prescrição Off-Label no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos», *Ciência & Saúde Coletiva* 18, n.º 3 (2013): 847-54, https://doi.org/10.1590/S1413-81232013000300030.

label fue mayor en la FDA que en Brasil. Los principales fármacos fueron fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, ácido valproico y clonazepam. Concluyen los autores que es evidencia de la falta de uniformidad de actuación entre las agencias, así como carencia de integración de los estudios. Explican que la falta de datos sobre los tratamientos obliga a que los médicos deban prescribir fármacos sin licencia o FFT.[131]

En Latinoamérica, otro caso es el de Colombia, el Ministerio de Salud establece en el Plan de Beneficios que solo se suministrarán medicamentos autorizados por el INVIMA. Adicionalmente, el INVIMA establece que el término *off label* no es aceptado en castellano, y que traducido como "fuera de etiqueta" o "indicación no aceptada", corresponde a un uso diferente al autorizado oficialmente; sólo es aceptable si está sustentado con estudios clínicos adecuadamente realizados.[132]

Vanegas *et al*., plantea que los sistemas de salud deben gestionar esta realidad, sobre todo cuando se trata de decisiones de cobertura, buscando minimizar los riesgos para la salud y estableciendo de forma clara los papeles y las responsabilidades de los agentes involucrados. El Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, junto con la Universidad Nacional de Colombia y expertos nacionales, diseñaron una propuesta de modelo de gestión del uso de medicamentos en indicaciones no registradas (*off label*) y su potencial reembolso con recursos públicos, teniendo en cuenta prácticas internacionales y la realidad nacional. El modelo de gestión es no punitivo y está orientado a la promoción del uso racional de estos medicamentos, de forma que se reduzcan las barreras al

---

[131] Anna Paula de Sá Borges, Marília Silveira de Almeida Campos, y Leonardo Régis Leira Pereira, «Evaluation of unlicensed and off-label antiepileptic drugs prescribed to children: Brazilian Regulatory Agency versus FDA», *International Journal of Clinical Pharmacy* 35, n.º 3 (2013): 425-31, https://doi.org/10.1007/s11096-013-9755-2.

[132] Ministerio de Salud y Protección Social, «Resolución 5521 "Por la cual se define, aclara y actualiza integralmente el Plan Obligatorio de Salud (POS)», Pub. L. No. Resolución 5521 (2013), https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-5521-de-2013.pdf.

acceso cuando su uso está respaldado por pruebas científicas de calidad. El modelo incorpora elementos de garantías bioéticas del paciente, los papeles y las responsabilidades del prescriptor y de las entidades del gobierno.[133]

En el caso de Argentina, la ANMAT es el organismo que registra, controla y fiscaliza los medicamentos autorizados a comercializarse en el territorio nacional. La ANMAT indicó en 2016 respecto al uso *off label* de medicamentos, que esta no puede autorizar el uso de un medicamento para una indicación que no figure en el prospecto. Esto no implica que la indicación de un medicamento para otras situaciones clínicas esté prohibida por la ANMAT; significa que esas otras indicaciones (llamadas *off label*) no fueron evaluadas, pues en el proceso de registro no fue solicitada la verificación de la calidad, eficacia y seguridad del producto para esa finalidad. Las indicaciones *off label* son de exclusiva responsabilidad del médico tratante, quien las realiza en el pleno ejercicio de su actividad profesional, basándose en su experiencia y en el conocimiento científico disponible, motivado por la necesidad de brindar una respuesta a problemas de salud para los cuales no existan estándares de tratamiento o que, en caso de existir, sean de muy difícil acceso.[134]

En el caso de Costa Rica, no existe ninguna norma expresa respecto al *uso off label* de medicamentos, el Ministerio de Salud no ha emitido ninguna disposición al respecto, con base en la realidad de otros países, los medicamentos disponibles, evidencia científica y la práctica clínica es posible asegurar que en Costa Rica se realizan prescripciones fuera de las indicaciones aprobadas o *off label.*

---

[133] Egdda Patricia Vanegas et al., «Propuesta de un modelo de gestión de medicamentos en indicaciones no registradas en Colombia», *Pan American Journal of Public Health* 39, n.º 5 (2016): 274-80.

[134] Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación y Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, «Indicaciones Médicas Fuera de Prospecto», 30 de marzo de 2016, http://www.anmat.gov.ar/comunicados/indicaciones_de_medicamentos_fp.pdf.

Como se puede apreciar de los estudios realizados en diferentes países, la prescripción de medicamentos *off label* no se prohíbe, en general, se considera que el responsable de esta práctica es el médico que atiende al paciente, sin embargo, existen muchos elementos que se deben considerar respecto de la posibilidad del paciente de asegurarse la reparación de los daños en caso de que el medicamento le cause un perjuicio.

4.3. Casos de la justicia constitucional de Costa Rica asociados al uso de medicamentos fuera de indicaciones

Existen solo cinco resoluciones del tribunal constitucional costarricense que versen expresamente sobre uso *off label*:

La Resolución N.º 16878 – 2009[135] trata sobre un *off label* presentado por una persona a la cual le han realizado dos operaciones en los ojos por desprendimiento de retina y plantea a la CCSS la posibilidad de utilizar Avastin (bevacizumab) de aplicación intra-vitrea. La CCSS indicó que el medicamento está aprobado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes con carcinoma metastático de colón o recto. El Avastin está indicado en combinación con paelitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de mama metastático, asociado a quimioterapia basada en platino, para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcrítico avanzado no resecable, metastático o recidivante, salvo los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas. También está indicado en combinación con interferón alfa-2 para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de células

[135] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 16878 - 2009. Expediente 09-015147-0007-CO. 04 de Noviembre del 2009., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-468684 (2009).

renales avanzado y/o metastático. Indicó la CCSS que no le brinda el medicamento porque no existen indicaciones terapéuticas para la inyección intra-vítrea del Avastin. Explica que se están comenzando algunos trabajos para detectar el beneficio de dicho medicamento inyectado intraocularmente y se ven resultados beneficiosos, pero es un medicamento utilizado *off label* que no tiene todavía el visto bueno de la F.D.A. por lo que considera que la Institución no puede acceder a la solicitud del paciente. La Sala Constitucional rechazó el recurso de amparo considerando que no era la mejor opción terapéutica para el paciente.

Esta sentencia contrasta con la emitida por la STJUE, Sala 1ra, de 21 de noviembre de 2018 en el asunto C-29/17 conocido como Lucentis *versus* Avastin o caso Novartis vs Roche, comentada por Galán Cortes[136] según la cual el TJUE no se opone al uso de Avastin, fuera de la indicación, para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad, una vez reacondicionado, aun cuando exista otra alternativa terapéutica expresamente autorizada a tal efecto, siempre que se adopten las medidas necesarias para proteger la seguridad de los pacientes.

La resolución N.º 09027 – 2012,[137] corresponde a un paciente con cáncer gástrico con metástasis en otros órganos. Su médico tratante, le prescribió el medicamento denominado Irinotecan. Refiere que no cuenta con recursos económicos suficientes para comprar el medicamento; sin embargo, durante su vida laboral ha pagado, puntualmente, el seguro social, por lo que considera que, el medicamento, se le debe de suministrar. El CCF consideró que no existía, de acuerdo con la medicina de evidencia, un sustento de que el [...] utilizado como una

[136] Julio César Galán Cortés, *Responsabilidad civil médica*, 8.ª ed. (España: Aranzadi, 2022).
[137] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 09027 - 2012. Expediente 12-007790-0007-CO. 29 de Junio de 2012., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-545321 (2012).

tercera línea de tratamiento en el cáncer gástrico logre un beneficio en la paciente, además que no tiene una indicación oficial, por lo que es mayor al riesgo al que se puede exponer la paciente que el beneficio que se podrían obtener con el tratamiento solicitado, por lo que se consideró que no era conveniente avalar tal solicitud. Considera que desde el punto de vista institucional la paciente no se encontraba desprotegida con los medicamentos de medicina paliativa que ella requiere para el abordaje de su patología. Además, el medicamento no tiene indicación oficial en cáncer gástrico, por lo que usar este medicamento fuera de las indicaciones oficiales (*off label*) caería en el terreno experimental. La Sala Constitucional declaró con lugar el recurso y ordenó que inmediatamente, se le proporcione a la paciente el medicamento en la dosis recomendada por su médico tratante, durante el plazo establecido por este profesional y bajo la responsabilidad de ese especialista.

La Resolución N.º 07471 – 2014,[138] consiste en un recurso de amparo contra la CCSS. Es una paciente que padece una neuralgia en el nervio trigémino y por recomendación del médico tratante, debe tomar el medicamento llamado "Oxcarbacepina", a pesar de lo anterior, la CCSS le ha denegado la entrega del medicamento, dicho medicamento tiene un valor en el mercado de 100.000 colones y por su situación económica no puede adquirirlo. El CCF indicó que: a) La Oxcarbazepina es un derivado de la carbamazepina, no tiene indicación oficial ni por EMA ni por FDA para neuralgia del trigémino, su uso en la CCSS es off label; b) Según el Martindale es un derivado de la carbamazepina; c) Según las guías clínicas basadas en evidencia se le coloca un nivel de evidencia clase B y se coloca por debajo de la carbamazepina; d) La carbamazepina es un medicamento de elección y con nivel de evidencia clase A

[138] *Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 07471 - 2014. Expediente 14-005715-0007-CO. 28 de Mayo de 2014., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-608893 (2014).*

y se encuentra en la LOM; e) El nivel de evidencia clase A se basa en estudios de alta calidad como revisiones sistemáticas de ensayos aleatorizados a doble ciego, el nivel de evidencia B se basa en ensayos aleatorizados de baja calidad; f) El NICE en el Reino Unido indica que para neuralgia del trigémino el tratamiento de elección de inicio es la Carbamazepina; g) Las guías europeas de neurología indican que la neuralgia del trigémino el tratamiento de elección es la Carbamazepina; La guía estadounidense de neurología señala que la Carbamazepina es el tratamiento de elección con un nivel de recomendación A, mientras colocan a la Oscarbazepiona como tratamiento con nivel de evidencia clase B. Al respecto la Sala indicó que en varias ocasiones la Sala ha sostenido que, si el médico tratante recomienda un medicamento específico, la CCSS deberá proveerlo. Tal tesis tiene sustento en el hecho de que el médico especialista que trata a un paciente conoce mejor que ningún otro su realidad y sus necesidades. La Sala consideró que se acreditó la vulneración del derecho a la salud de la amparada, por la negativa de las autoridades accionadas de suministrarle el medicamento prescrito por su médico tratante para la atención de su enfermedad, motivo por el cual se debe declarar con lugar el recurso.

La resolución N.º 02208 – 2018,[139] trata de un recurso de amparado contra la CCSS, de una paciente que manifiesta que, fue diagnosticada con Síndrome de Sjögren, con severa afectación oftálmica", sus médicos tratantes, en el Servicio de Reumatología y del Servicio de Oftalmología, ambos del Hospital San Juan de Dios, en San José de Costa Rica, le prescribieron el medicamento "Adalimumab". La Gerente Médica de la CCSS indicó que, en el caso específico de la amparada, el medicamento adalimumab no posee indicación oficial para el manejo del síndrome de Sjögren, por lo cual no se encontraron estudios clínicos

[139] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 02208 - 2018. Expediente 17-020077-0007-CO. 13 de Febrero de 2018., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-737973 (2018).

que demostraran su eficacia y seguridad, por lo que el CCF no tuvo más remedio que no avalar la terapia solicitada ya que no se ajusta a los estándares institucionales ni internacionales. La Sala solicitó como prueba para mejor resolver a la Sección de Medicatura Forense, del Departamento de Medicina Legal, que indicara si el tratamiento prescrito era el más beneficioso para la recurrente. La cual indicó que *con los elementos de* juicio con que se cuenta: historia clínica, datos médicos aportados, valoración física y análisis de bibliografía científica, se considera que no se documenta en Medicina Basada en la Evidencia, que científicamente exista beneficio que le podría aportar el uso del medicamento Adalimumab a la amparada en su estado actual de salud. Se declaró sin lugar el recurso de amparo.

La resolución N.º 13224 – 2019,[140] corresponde a un paciente diagnosticado con *adenocarcinoma poco diferenciado de ángulo hepático, el médico tratante* procedió a realizar la solicitud ante el CCF, a fin de que este autorizara el medicamento Bevacizumab, en una dosis de 348 mg intravenoso, cada dos semanas, durante seis meses.

No obstante, el comité rechazó la aprobación del tratamiento, por no existir evidencia científica de beneficio en sobrevida general con dicho fármaco. Se indicó que la institución apoya el uso de bevacizumab para terapia de conversión, donde existe evidencia científica de beneficio en supervivencia general con este fármaco. Sin embargo, este caso no se ajusta a la indicación apoyada en la Institución, y no se aporta evidencia científica que informe sobre un beneficio demostrado científicamente para casos similares a esta paciente, por lo que no se avaló el medicamento solicitado.

[140] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 13224 - 2019. Expediente 19-010703-0007-CO. 17 de Julio del 2019., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-927137 (2019).

Ante la consulta al Departamento de Ciencias Forenses del OIJ del Poder Judicial, se indicó que la paciente podría beneficiarse del uso del Bevacizumab, sin embargo, no está exenta de efectos secundarios, por lo que sus médicos tratantes deben dar un seguimiento estricto a la paciente. La Sala decidió declarar con lugar el recurso de amparo y ordenó que se le diera el medicamento a la paciente por el tiempo y en la dosis prescrita por su médica tratante.

Del análisis de estas cinco sentencias es claro que la Sala Constitucional ha sido oscilante en su jurisprudencia en el caso del 2012 y del 2018 se consideró que al ser un uso *off label* no se podía brindar al paciente en vista de la falta de evidencia clínica se su eficacia y seguridad, en el caso del 2014 sí se brindó al paciente en vista de que fue prescrito por su médico tratante sin tomar en cuenta que el medicamento era utilizado en una indicación *off label*. En el caso de 2019 a pesar de que no existe evidencia del beneficio, la Sección de Medicatura Forense, del Departamento de Medicina Legal, indicó que la paciente podría beneficiarse del uso del medicamento y fue otorgado.

Es necesario profundizar en el análisis de la jurisprudencia de la Sala Constitucional con el fin de determinar las consideraciones legales y científicas que sustentan que un paciente reciba un medicamento en prescrito para su uso *off label*.

La Resolución N.º 03144 – 2022,[141] explica el caso de una paciente con leucemia linfocítica mayor de célula tipo B, quien desde su diagnóstico ha recibido múltiples tratamientos sin mostrar mejoras. Por el contrario, las medicamentos

[141] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 03144 - 2022. Expediente 22-002042-0007-CO. 09 de Febrero del 2022., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-1071846 (2022).

que ha recibido provocaron un deterioro de su salud. La médico tratante recomendó el uso de Acalabrutinib, no obstante, debido al protocolo institucional se aprobó Bendamustina en vez del fármaco recomendado por el grupo multidisciplinario del Hospital San Vicente de Paúl. Interpone recurso de amparo al ver que su derecho a la salud es violentado al no avalarse el uso del medicamento adecuado para tratar su padecimiento.

El CCF argumentó que se acordó brindarle Bendamustina a la paciente como tratamiento de segunda línea, y en el escenario de que no tolerara esta droga, se presentara nuevamente la solicitud para valorar el uso de Acalabrutinib. Declaran haber recibido el formulario no LOM para Bendamustina, el cual fue autorizado, pero que el Comité Local de Farmacoterapia y la Farmacia del Hospital San Vicente de Paúl no han recibido solicitud no LOM para el medicamento Acalabrutinib. Aclaran que, al aceptar la solicitud de la paciente, implicaría que las personas usuarias pueden automedicarse sobrepasando el criterio médico y profesional, que es contrario a la norma. Añada la Sala en la consideración IV de la sentencia que, las autoridades tienen la obligación de gestionar los procedimientos correspondientes en caso que la paciente no tolere correctamente la Bendamustina y procedan con la adquisición de otro tratamiento farmacológico pertinente. La Sala declara sin lugar el recurso.

4.4. Uso *off label* de medicamentos en el marco de la pandemia por COVID-19

El brote de COVID-19 puso en evidencia la importancia de la regulación de los usos fuera de indicaciones en los diferentes países. Ante la presencia de un nuevo virus sin un tratamiento aprobado, todos los medicamentos utilizados se realizan fuera de las indicaciones aprobadas.

El uso de la hidroxicloroquina, cloroquina, solos o en combinación, además de otros medicamentos en todo el mundo fue ampliamente documentado.[142]

En muchos países los médicos prescribieron medicamentos fuera de ensayos clínicos y sin tener respaldo científico que fundamente su uso.[143]

En el ámbito público y privado del país se utilizaron ampliamente estos medicamentos. En las farmacias privadas de Costa Rica el uso de cloroquina, hidroxicloroquina o ivermectina para la prevención o tratamiento de COVID-19 fue muy extendido, las farmacias vendían estos productos sin necesidad de receta médica y a quien lo solicitara para automedicarse, ante esta situación el Presidente de la República y el Ministro de Salud tuvieron que emitir el decreto ejecutivo N.º 42288-S, denominado "Prohibición de venta de los medicamentos que contengan cloroquina, hidroxicloroquina o ivermectina sin receta médica",[144] con el fin de evitar el uso irracional de estos medicamentos por parte de la población.

---

[142] Alonso Soto, «Cuando la vehemencia supera la evidencia: el caso del uso de hidroxicloroquina para el tratamiento del COVID-19», *Acta Médica Peruana* 37, n.º 1 (25 de marzo de 2020): 110-11, https://doi.org/10.35663/amp.2020.371.914; Freddy Arias Mora, «Uso de medicamentos sin evidencia científica», *Delfino*, 29 de abril de 2020, sec. Teclado Abierto, https://delfino.cr/2020/04/importancia-de-la-investigacion-cientifica-relacionada-con-medicamentos-en-el-marco-de-la-pandemia-causada-por-sars-cov-2; MJ Scolari, «Redescubriendo viejos conocidos: el posible papel de la hidroxicloroquina, cloroquina, ivermectina y teicoplanina en el tratamiento del COVID-19», *Revista de la OFIL* 30, n.º 2 (15 de marzo de 2021): 127-30, https://dx.doi.org/10.4321/s1699-714x2020000200012; Edwin Jáuregui, «Los antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) en la pandemia COVID-19», *Revista Colombiana de Reumatología* 28, n.º 2 (13 de enero de 2022), https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.05.004.

[143] Freddy Arias Mora, «Implicaciones de la inadecuada interpretación de la evidencia científica preclínica», *Delfino*, 27 de septiembre de 2020, sec. Teclado Abierto, https://delfino.cr/2020/09/implicaciones-de-la-inadecuada-interpretacion-de-la-evidencia-cientifica-preclinica.

[144] Poder Ejecutivo, «Prohibición de venta de los medicamentos que contengan cloroquina, hidroxicloroquina o ivermectina sin receta médica», Pub. L. No. Decreto Ejecutivo N° 42288-S (2020), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=91013&nValor3=120085&strTipM=TC.

En el sector público, en la CCSS, por disposiciones del CCF se administró hidroxicloroquina, a cientos de pacientes, pero no se les dijo que no existía evidencia de su eficacia clínica, sino que se indicó que era un uso compasivo.[145] El uso de estos medicamentos fue ordenado por el CCF de la CCSS, sin contar con el aval del Ministerio de Salud o alguna otra instancia, simplemente se tomó un acuerdo y se ordenó a todo el sistema público que se utilizara en los pacientes.[146]

Este uso compasivo alegado por la CCSS muestra las fallas conceptuales que existen en el país respecto al uso de medicamentos. El uso compasivo requiere que exista un estudio clínico y la aprobación de múltiples aspectos para que se pueda utilizar de esta manera.

Las fallas conceptuales que tiene el sistema deriva necesariamente en la violación de derechos fundamentales de las personas pacientes, las cuales según la Constitución Política,[147] tienen derecho a la protección de su salud y a recibir información adecuada y veraz; a la libertad de elección.

Al estar la hidroxicloroquina registrada en el país, se podría plantear que el uso de este medicamento fue *off label*, pero para considerarse un uso *off label* se requiere de un mínimo de evidencia científica que sustente su uso. En el caso

---

[145] Tomás Gómez, «"Uso compasivo": la excepción que permite usar hidroxicloroquina sin permiso de Salud en tratamiento de pacientes con COVID-19», *El Observador*, 7 de mayo de 2020, sec. Salud, https://observador.cr/uso-compasivo-la-excepcion-que-permite-usar-hidroxicloroquina-sin-permiso-de-salud-en-tratamiento-de-pacientes-con-covid-19/.

[146] Comité Central de Farmacoterapia, «Acuerdo Comité Central de Farmacoterapia - Artículo 51: Actualización del Formulario para el manejo terapéutico del paciente COVID-19», 23 de abril de 2020, https://www.ccss.sa.cr/web/coronavirus/assets/materiales/personal/lineamientos/203.pdf.

[147] ARTÍCULO 46.- (…) Los consumidores y usuarios tienen derecho a la protección de su salud, ambiente, seguridad e intereses económicos; a recibir información adecuada y veraz; a la libertad de elección, y a un trato equitativo. El Estado apoyará los organismos que ellos constituyan para la defensa de sus derechos. La ley regulará esas materias.

de un medicamento que sea utilizado sin tener ninguna evidencia de su eficacia y seguridad es necesario realizar investigaciones clínicas.

El límite del uso *off label* es contar al menos con alguna evidencia clínica sobre el uso del medicamento, por lo cual estudios preclínicos o clínicos de Fase 1 no son suficientes para sustentar un uso *off label*.

Se ha planteado que muchos médicos se atienen a pseudo-investigaciones para fundamentar los usos de medicamentos de manera inadecuada.[148] Normalmente la responsabilidad por el uso de estos medicamentos es del médico tratante, sin embargo, es importante analizar los límites de la libertad de prescripción, los eventuales daños a las personas y el efecto en la salud pública del inadecuado uso de medicamentos.

4.5 Consideraciones generales del uso fuera de indicaciones o uso *off label*

El uso de medicamentos fuera de indicaciones es muy frecuente en los servicios médicos. Principalmente en pacientes pediátricos, adultos mayores o poblaciones con condiciones particulares como inmunosuprimidos, con falla hepática o renal.

La prescripción fuera de indicaciones no constituye *per se* ni una actuación *contra legem*, ni un actuar contrario a la deontología médica, siempre que revista carácter excepcional, se limite a aquellas situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas y se halle amparada por protocolos de

[148] Amirahmad Shojaei y Pooneh Salari, «COVID-19 and off label use of drugs: an ethical viewpoint», *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 28, n.º 2 (8 de mayo de 2020): 789-93, https://doi.org/10.1007/s40199-020-00351-y.

actuación o por una evidencia científica que avale la decisión del facultativo de prescribirlo frente a los usos específicamente autorizados.[149]

Uno de los principales cuestionamientos que se plantea es la evidencia científica que fundamenta su utilización. Muchos estudios cuestionan la relación entre la eficacia clínica frente al costo y los efectos adversos.

La prescripción de medicamentos *off label* en general no se prohíbe, pero se considera que el responsable de esta práctica es el profesional en medicina que atiende al paciente, sin embargo, existen muchos elementos que se deben considerar respecto de la posibilidad del paciente de asegurarse la reparación de los daños en caso de que el medicamento le cause un perjuicio; especialmente con la idoneidad de la prescripción.

El Ministerio de Salud tiene la competencia para regular el uso de medicamentos fuera de las indicaciones que aprobó, sin embargo, no existe normativa al respecto o procesos claros para su regulación.

Como se mencionó en el capítulo 1, las indicaciones o formas de uso aprobadas en el país no son accesibles para la población o para los profesionales en salud, por lo cual no es fácil determinar si el medicamento está siendo utilizado de manera *off label.* Esta carencia de información genera un riesgo importante al no existir claridad del riesgo asociado a la prescripción.

En el ámbito del sistema privado, el profesional en farmacia no tiene conocimiento del uso fuera de indicaciones y no se requiere consentimiento informado del paciente.

---

[149] Galán Cortés, *Responsabilidad civil médica*.

En el ámbito del sistema público de salud, al uso *off label* se le denomina “uso compasivo” o “uso compasional”, debe tener la aprobación por parte del CCF y exige un consentimiento informado del paciente. La Sala Constitucional de Costa Rica continuamente obliga a otorgar medicamentos a pesar de no contar con evidencia suficiente para su uso.

Los estudios científicos internacionales dirigidos a estudiar el uso *off label* son limitados; en Costa Rica, no existen publicaciones relacionadas con este tema y la regulación es muy escaza. La jurisprudencia constitucional es poca y no existe una línea clara respecto de las consideraciones legales y científicas que sustentan que un paciente reciba un medicamento en prescrito para su uso *off label*.

La pandemia generada por Covid-19 dejó en evidencia como muchos países, incluido Costa Rica, no tienen normativa adecuada para el uso de medicamentos *off label* y que muchas veces las prescripciones no responden a criterios científicos rigurosos.

La falta de rigor para analizar y comprender literatura científica por parte de un médico es el principal problema para los pacientes que esperan que la terapéutica esté sustentada en la mejor evidencia científica y no en usos anecdóticos o sin evidencia suficiente.

Capítulo 5. Uso compasivo de medicamentos

5.1. Regulación de la investigación clínica en Costa Rica.

En Costa Rica, la investigación clínica estaba regulada por unos pocos artículos de la LGS, lo cual generaba muchos abusos y falta de claridad para las personas que participaban en los estudios. Desde el 2008 hasta el 2014, la investigación clínica en el país estuvo prohibida, debido a la falta de normativa. La Sala Constitucional consideró que debido a la escasa normativa vigente se vulneraban los derechos constitucionales de la población y prohibió que se realizaran estudios en Costa Rica. En 2014, se aprobó la Ley Reguladora de Investigación Biomédica, ley 9234.[150] El objeto de esta ley es regular la investigación biomédica con seres humanos en materia de salud, en los sectores público y privado.

En el Artículo 2 de la ley 9234 se define que la investigación biomédica es un tipo de actividad diseñada para desarrollar o contribuir al conocimiento generalizable en materia de salud en seres humanos. Se crean dos tipos de investigación biomédica, la investigación biomédica observacional, epidemiológica o no intervencional en la cual no se realiza intervención diagnóstica o terapéutica alguna con fines experimentales. No se somete a los individuos participantes a condiciones controladas por el investigador. El otro tipo es la investigación biomédica experimental, clínica o intervencional, en la cual se realiza intervención preventiva, diagnóstica o terapéutica a seres humanos con el fin de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos o farmacodinámicos de un producto experimental, un dispositivo médico o de un procedimiento clínico o quirúrgico.

Es claro que el uso de un medicamento o de una terapia que no ha demostrado eficacia para el tratamiento de una determinada patología está siendo utilizado

[150] Asamblea Legislativa, Ley Reguladora de Investigación Biomédica.

de manera experimental y debe regirse por lo establecido en la ley de cita. Conforme con la ley deben observarse los principios de respeto a la dignidad de las personas, beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia distributiva.

El uso de la terapia experimental debe formar parte de un protocolo de investigación que haya sido aprobado por un CEC. La participación de un individuo en una investigación requerirá el consentimiento expreso, específico, escrito y firmado. El consentimiento informado es el proceso mediante el cual una persona confirma, voluntariamente, su deseo de participar en una investigación biomédica. El objetivo del consentimiento informado es proteger a los participantes. Las personas que hayan sufrido daños a la salud, como consecuencia de su participación en una investigación, recibirán la compensación que corresponda.

En el país existe el CONIS que tiene como fin garantizar la calidad de las investigaciones y su estricto apego a los derechos humanos. Le corresponde regular y supervisar y dar seguimiento a las investigaciones biomédicas y garantizar la vida, la salud, el interés, el bienestar y la dignidad de las personas. Además de velar por el cumplimiento de las normas éticas que orientan la investigación biomédica.

En Costa Rica, toda entidad pública o privada en cuyas instalaciones se realicen investigaciones biomédicas puede constituir un CEC. La CCSS cuenta con varios de estos consejos. Estos órganos son los responsables de aprobar las investigaciones que se realizan en la institución a la que pertenecen.

La Ley de Investigación Biomédica dispone en su artículo 55 que toda investigación, antes de su inicio, debe contar con la aprobación escrita de un CEC debidamente acreditado y, en caso de que se vaya a realizar en un centro

de salud público o privado, deberá contar también con la autorización de la autoridad o las autoridades correspondientes. Ninguna autoridad, pública ni privada, podrá autorizar una investigación sin la aprobación del respectivo CEC.

Son funciones y obligaciones de los CEC asegurar que en las investigaciones biomédicas se respeten, estrictamente, la vida, la salud, el interés, el bienestar y la dignidad humana y se cumplan los requisitos y criterios de rigurosidad científica, así como las normas éticas que regulan la materia, entre ellas, el proceso del consentimiento informado, la idoneidad y la experiencia de los investigadores, y los requisitos establecidos en la ley. Además, tiene la obligación de poner a conocimiento del CONIS y de las autoridades institucionales competentes las irregularidades o los incumplimientos a la ley.

El incumplimiento de estas obligaciones de parte de cualquier CEC está contemplado en el artículo 73 de la ley 9234, el cual señala que el CONIS podrá imponer a los empleados, representantes o personeros de un CEC, una multa hasta de trescientas veces el salario base.

La ley de Investigación Biomédica creó un tipo penal específico, denominado Experimentación indebida. Este delito está contemplado en el artículo 78 de esta ley, el cual sanciona con una pena de prisión de tres a ocho años a quien someta a una persona a investigación para la aplicación de medicamentos, sin informarle, debidamente, de la condición experimental de estos y de los riesgos que corre, y sin que medie consentimiento expreso, escrito y documentado de la víctima o de su representante legal y autorización del procedimiento por parte de un CEC; o quien se haya valido de la imposibilidad de la víctima para emitir un consentimiento, de coacción, amenaza, engaño, desinformación, manipulación o de cualquier otro medio ilícito para obtener dicho consentimiento. En el caso

de funcionarios públicos, se creó un tipo penal agravado, contemplado en el artículo 79 y la pena de prisión es de cinco a diez años

Después de muchos años de no tener una normativa adecuada y de siete años de prohibición para realizar investigaciones clínicas, desde el 2014 el marco normativo del país es amplio y claro respecto del uso experimental de medicamentos o terapias. La ley, reglamentos y disposiciones administrativas integran un sistema adecuado y actualizado para que se realice investigación clínica en el país.

5.2. Definición de uso compasivo de medicamentos.

En el marco de las investigaciones clínicas se acuñó el término de uso compasivo de medicamentos para referirse a la posibilidad de utilizar medicamentos que están en fase de investigación o en trámite de aprobación.

Al respecto, González Vázquez y López Guzmán plantean que no se debe pensar que, en todos los casos, el paciente destinatario de este tipo de terapia es siempre un enfermo para el que se considera que no existe ninguna alternativa terapéutica aprobada, y que por eso administramos con compasión un fármaco no comercializado. El término "compasivo" no hace alusión a sentimientos de misericordia o humanitarios. La palabra "compasivo" puede generar la falsa idea de que su objetivo es el de aliviar el sufrimiento de un paciente, como si fuese una opción terapéutica en una unidad del dolor o cuidados paliativos exclusivamente. Sin embargo, esto no es así, la idea de utilizar o dar acceso a un medicamento con poco conocimiento de su beneficio o daño, no debe ser etiquetado como una estrategia sentimental. La oferta de un medicamento como una alternativa complaciente (por ejemplo, ofrecer un fármaco para que no dé la impresión de que el equipo sanitario ha dado por

terminada la vida de un paciente) es una decisión moralmente reprobable, además de una pérdida de recursos y tiempo.[151]

La EMA define el uso compasivo de medicamentos como una opción de tratamiento que permite el uso de una droga sin licencia de comercialización que está en desarrollo.[152]

El uso compasivo tiene como objetivo facilitar el acceso de nuevos medicamentos a los pacientes, en especial para aquellos que padezcan alguna enfermedad que comprometa sus vidas.[153] A diferencia de los ensayos clínicos, que siguen un protocolo de investigación, donde los participantes deben cumplir con ciertos criterios de inclusión, el uso compasivo incluye pacientes según se especifica en las leyes y regulaciones definidas que rigen el CUP en cada país.[154]

Balasubramanian et al.,[155] estudian la legislación de la UE respecto al uso compasivo en 28 países miembros, de los cuales, 20 tienen implementado el uso compasivo. Los autores encontraron que los EAP a medicamentos, aunque todos buscan darle acceso a un paciente de una droga antes de que tenga licencia y se lance al mercado en el país, cada uno le da nombres distintos, los cuales dependen de la ubicación geográfica y pueden implicar ideas distintas. Por ejemplo, Francia ha regulado este uso bajo el nombre ATU; en Estonia e

---

[151] Carmen González Vázquez y José López Guzmán, «Medicamentos off-label: cuestiones terminológicas y conceptuales», *Index de Enfermería* 26, n.º 4 (2017): 292-94.
[152] Agencia Europea de Medicamentos, «Uso compasivo», Uso compasivo, Uso compasivo, 2022, https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use.
[153] Hanna I. Hyry et al., «Compassionate Use of Orphan Drugs», *Orphanet Journal of Rare Diseases* 10, n.º 1 (diciembre de 2015): 100, https://doi.org/10.1186/s13023-015-0306-x.
[154] Sanjaykumar Patil, «Early Access Programs: Benefits, Challenges, and Key Considerations for Successful Implementation», *Perspectives in Clinical Research* 7, n.º 1 (2016): 4-8, https://doi.org/10.4103/2229-3485.173779.
[155] Gayathri Balasubramanian et al., «An Overview of Compassionate Use Programs in the European Union Member States», *Intractable & Rare Diseases Research* 5, n.º 4 (2016): 244-54, https://doi.org/10.5582/irdr.2016.01054.

Irlanda, se conoce como NPP.[156] En general, en los países se le conoce como EAP.[157]

Según Miller et al., en EEUU los términos uso expandido y uso compasivo son sinónimos,[158] pero la FDA prefiere el primero.[159] De acuerdo a Caplan et al., se llama uso compasivo cuando el medicamento o tratamiento se solicita para una única persona, mientras que el uso expandido se solicita para atender a un grupo de personas con una dolencia idéntica.[160]

Los autores Bunnik y Aarts definen ambos términos de forma similar a Caplan et al., explicando que el uso expandido de medicamentos puede darse por dos vías: 1) mediante NPP, dirigido para un único paciente; 2) mediante el uso compasivo, dirigido a grupos de pacientes. Esto es congruente con la terminología adoptada en la UE, pues en la Directriz sobre el uso compasivo de medicamentos, de conformidad con el artículo 83 del Reglamento (CE) N.º 726/2004, se indica que el uso compasivo se refiere a un programa que involucra el uso terapéutico de un medicamento sin autorización en grupos de pacientes.[161] Además, destacan que con el NPP, es posible conseguir el medicamento inclusive si solo ha

---

[156] Balasubramanian et al.
[157] Patil, «Early Access Programs: Benefits, Challenges, and Key Considerations for Successful Implementation».
[158] Jennifer E. Miller et al., «Characterizing Expanded Access and Compassionate Use Programs for Experimental Drugs», *BMC Research Notes* 10, n.º 1 (2017): 350, https://doi.org/10.1186/s13104-017-2687-5.
[159] U.S Food & Drug Administration, «Expanded Access (Compassionate use)», Expanded Access, Expanded Access, 23 de marzo de 2021, https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/expanded-access.
[160] Arthur L. Caplan, Alison Bateman-House, y Joanne Waldstreicher, «Compassionate Use: A Modest Proposal», *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 35, n.º 36 (1 de mayo de 2016): e2-4, https://doi.org/10.1200/EDBK_156130.
[161] European Medicines Agency, «Guideline on Compassionate Use of Medicinal Products, Pursuant to Article 83 of Regulation (EC) No 726/2004», 19 de julio de 2007, https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-compassionate-use-medicinal-products-pursuant-article-83-regulation-ec-no-726/2004_en.pdf.

completado la fase I o IIa del proceso de investigación.[162] Así, Bunnik y Aarts consideran al NPP y al uso compasivo como parte del uso expandido de medicamentos, mientras que Caplan et al., consideran el uso expandido como un término distinto al uso compasivo.

En Australia también existe distinción entre dirigir el uso del medicamento a un grupo de pacientes o para una única persona. En el primer caso, se le denomina Esquema de Prescriptor Autorizado, mientras que el segundo es conocido como Régimen Especial de Acceso.[163]

En todos los países es claro que los medicamentos de uso compasivo deben limitarse únicamente a los pacientes para los que puedan obtenerse un beneficio clínico y que no cumplen los criterios de inclusión del ensayo clínico correspondiente.[164]

En el campo de la farmacia hospitalaria, Monedero afirma que el uso compasivo de un medicamento debe fundamentarse en postulados éticos, además de indicios de efectividad tan sólidos como los que se requieren para la autorización de un ensayo clínico. La ausencia de otra alternativa no justifica la utilización en la práctica clínica de tecnologías incipientes y no contrastadas.[165]

---

[162] Eline M. Bunnik y Nikkie Aarts, «What do patients with unmet medical needs want? A qualitative study of patients' views and experiences with expanded access to unapproved, investigational treatments in the Netherlands», *BMC Medical Ethics* 20, n.º 1 (9 de noviembre de 2019): 80, https://doi.org/10.1186/s12910-019-0420-8.

[163] Therapeutic Goods Administration, «Authorised Prescribers», Australian Government. Department of Health. Therapeutic Goods Administration, 19 de enero de 2022, https://www.tga.gov.au/form/authorised-prescribers; Therapeutic Goods Administration, «Special Access Scheme», Australian Government. Department of Health. Therapeutic Goods Administration, 18 de febrero de 2022, https://www.tga.gov.au/form/special-access-scheme.

[164] González Vázquez y López Guzmán, «Medicamentos off-label: cuestiones terminológicas y conceptuales».

[165] María Antonia Monedero Mateo, «Uso Compasivo.», *Formación continuada para farmacéuticos de hospital* 2, n.º 5 (1007): 108-15.

El uso de EAP también se justifica cuando un paciente padece una enfermedad rara o una enfermedad huérfana.[166] Para las compañías farmacéuticas, desarrollar medicamentos para enfermedades raras o huérfanas es menos rentable que permitir el EAP.[167]

A diferencia de los ensayos clínicos, el objetivo del uso compasivo no es investigar la eficacia o seguridad del tratamiento en cuestión, sino obtener beneficios terapéuticos para el paciente.[168]

5.3. Regulación del uso compasivo en el mundo

La EMA brinda recomendaciones para el uso compasivo mediante el CHMP, junto con leyes y regulaciones para la UE.[169] El artículo 6 de la Directiva 2001/83/EC1 estipula que los productos medicinales deben ser aprobados previo de ser comercializados. Antes de lo anterior, mediante un ensayo clínico es la única manera de que un medicamento sin licencia se utilice. Sin embargo, el uso compasivo crea una opción de tratamiento para los pacientes en la UE que padecen una enfermedad que aún no cuenta con una terapia satisfactoria

---

[166] Balasubramanian et al., «An Overview of Compassionate Use Programs in the European Union Member States».

[167] Patil, «Early Access Programs: Benefits, Challenges, and Key Considerations for Successful Implementation»; Simon Estcourt, «Managing Access To Drugs Prior To Approval And Launch», *Life Science Leader*, 5 de mayo de 2010, https://www.lifescienceleader.com/doc/managing-access-to-drugs-prior-to-approval-and-launch-0001.

[168] Jan Borysowski, Hans-Jörg Ehni, y Andrzej Górski, «Ethics review in compassionate use», *BMC Medicine* 15, n.º 1 (24 de julio de 2017): 136, https://doi.org/10.1186/s12916-017-0910-9; Jan Borysowski y Andrzej Górski, «Compassionate use of unauthorized drugs: Legal regulations and ethical challenges», *European Journal of Internal Medicine* 65 (2019): 12-16, https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.04.008.

[169] Parlamento Europeo y el Consejo, Reglamento 726/2004/EC del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a los procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea una Agencia Europea de Medicamentos; Agencia Europea de Medicamentos, «Uso compasivo»; Tatyana D Benisheva-Dimitrova, «Challenges For The Pharmaceutical Legislative Implementation In Terms Of An Accelerated Market Access After October 2005» (Maestría, Alemania, Universidad Rheinische Friedrich-Wilhelms de Bonn, 2006), https://www.dgra.de/media/pdf/studium/masterthesis/master_benisheva_t.pdf.

autorizada o aquellos que no pueden ser parte de un ensayo clínico. La EMA recomiendo el uso compasivo a través del CHMP y su legislación.[170]

El artículo 83 del Reglamento 726/2004/EC introduce el marco legal para el uso compasivo en la UE para productos medicinales elegibles a ser autorizados mediante el Procedimiento Centralizado. Este precepto señala que "no obstante lo dispuesto en el artículo 6 de la Directiva 2001/83/CE, los Estados miembros podrán facilitar, con fines de uso compasivo, un medicamento de uso humano perteneciente a las categorías mencionadas en los apartados 1 y 2 del artículo 3 del Reglamento".[171]

Estos apartados que refiere al artículo 83 disponen que 1) No podrá comercializarse en la Comunidad ningún medicamento que figure en el anexo a no ser que la Comunidad haya concedido una autorización de comercialización de conformidad con lo dispuesto en el presente Reglamento y 2) Cualquier medicamento que no figure en el anexo podrá ser objeto de una autorización de comercialización expedida por la Comunidad de conformidad con lo dispuesto en el presente Reglamento si: a) el medicamento contiene una nueva sustancia activa que en la fecha de entrada en vigor del presente Reglamento no estuviera autorizada en la Comunidad, o b) el solicitante demuestra que dicho medicamento constituye una innovación significativa desde el punto de vista terapéutico, científico o técnico, o que la concesión de una autorización de conformidad con el presente Reglamento presenta para los pacientes o para la salud animal un interés en el ámbito comunitario.

---

[170] Parlamento Europeo y el Consejo, Reglamento 2001/83/EC del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a los productos medicinales para uso humano.
[171] Parlamento Europeo y el Consejo, Reglamento 726/2004/EC del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a los procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea una Agencia Europea de Medicamentos.

Basados en los lineamientos de la EMA, cada estado miembro ha desarrollado sus propias regulaciones y recomendaciones. El CUP está en marcha en 20 países de la UE, correspondientes a: Austria, Bélgica, Bulgaria, Croacia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Hungría, Italia, Malta, Letonia, Países Bajos, Portugal, Rumanía, Eslovenia, España, Suecia y el Reino Unido.[172]

En Francia, las condiciones para ATU incluyen que el propósito del medicamento sea para tratar, prevenir o diagnosticar la enfermedad grave o rara que padezca el o los pacientes, que este presuma seguridad y efectividad demostrada por la literatura científica y no exista un tratamiento adecuado en el mercado para la enfermedad del paciente. En Francia el ATU se divide en: 1) ATU – nominativa, dirigida a un solo paciente; 2) ATU – cohorte, destinada a grupos o subgrupos de pacientes.[173]

En Alemania, es posible acceder a productos médicos para uso humano que aún no cuentan con autorización de venta en Alemania o en todo el mercado, para administrarse en grupos específicos de pacientes con una enfermedad grave que les debilite o ponga en peligro su vida y que no cuenten con un tratamiento autorizado.[174]

---

[172] Balasubramanian et al., «An Overview of Compassionate Use Programs in the European Union Member States».

[173] «Código de Salud Pública : Sección 7: Autorizaciones de acceso temprano (Artículos R5121-68 a R5121-73-1)», Pub. L. No. Artículos R5121-68 a R5121-68-1 (2004), https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190666/; «Código de Salud Pública: Capítulo I: Disposiciones generales. (Artículos L5121-1 a L5121-21)», Pub. L. No. Artículo L5121-12 (2011), https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042685759/; Balasubramanian et al., «An Overview of Compassionate Use Programs in the European Union Member States».

[174] Balasubramanian et al., «An Overview of Compassionate Use Programs in the European Union Member States»; «Ley de Medicamentos-AMG», Pub. L. No. BGBl. I S. 3519 (2005), https://www.gesetze-im-internet.de/englisch_amg/englisch_amg.html; Ministerio Federal de Salud, «Ordenanza sobre la comercialización de medicamentos no autorizados para uso compasivo» (2010), https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/EN/Drugs/licensing/clinicalTrials/compUse/AMH

En el caso de Italia, la AIFA indica que un medicamento no autorizado puede agregarse a la lista oficial del Servicio Nacional de Salud cuando este esté destinado para una enfermedad específica que no posea un tratamiento autorizado hasta el momento. Los medicamentos incluidos pueden ser de tres naturalezas: 1) medicamentos innovadores con licencia de vente fuera de Italia; 2) medicamentos no autorizados en etapas de investigación; y 3) medicamentos para uso fuera de indicación autorizada.[175]

La AEMPS es la autoridad encargada de gestionar este tema en España, país donde existe el CUP, dando acceso a los pacientes que requieren de medicamentos en estapa de investigación. Tanto grupos de pacientes como una única persona pueden beneficiarse de este programa, dado que está bien regulado para ambas situaciones.[176] Las compañías farmacéuticas pueden decidir si dar el medicamento gratuitamente o no.[177]

En el Reino Unido, la MHRA lanzó el EAMS. La MHRA brinda una opinión científica que evalúa el riesgo/beneficio del medicamento, según la literatura científica disponible al momento de que se solicita el uso compasivo. La opinión que da la MHRA es válida durante un año y puede renovarse.[178]

V_en.pdf?__blob=publicationFile; Parlamento Europeo y el Consejo, Reglamento 726/2004/EC del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a los procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea una Agencia Europea de Medicamentos.

[175] Conversión en ley del decreto-ley de 21 de octubre de 1996, n. 536, que contiene medidas para la contención del gasto farmacéutico y la redeterminación del tope de gasto para el año 1996.; «Transformación en ley, con modificaciones, del decreto-ley de 30 de septiembre de 2003, n. 269, que contiene disposiciones urgentes para favorecer el desarrollo y corregir el rumbo de las cuentas públicas», Pub. L. No. Ley 326/2003 (2003), https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:legge:2003-11-24;326!vig=.

[176] Antonio González Bueno, Carlos del Castillo Rodríguez, y M. Carmen González Leonor, *Manual de Legislación Farmacéutica*, 2.ª ed. (Madrid, España: Dykinson, 2020).

[177] Ministerio de Sanidad y Política Social, Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

[178] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, «The supply of unlicensed medicinal products ("specials"): MHRA Guidance Note 14» (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 2014),

En Austria, el CUP incluye acceso a medicamentos biotecnológicos, de uso veterinario, no autorizados para uso humano con un nuevo principio activo que está indicado para tratar el síndrome de inmunodeficiencia adquirido, otras enfermedades de naturaleza viral, cáncer, desórdenes neurodivergentes, diabetes, enfermedades autoinmunes, otros padecimientos que involucran el sistema inlunológico y medicamentos empleados para tratar enfermedades huérfanas.[179]

Bélgica permite el uso compasivo de productos médicos no autorizados en el país para pacientes con padecimientos crónicos o graves, que debiliten o pongan en riesgo la vida del paciente y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con productos médicos autorizados.[180]

---

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/373505/The_supply_of_unlicensed_medicinal_products__specials_.pdf; «The Human Medicines Regulations 2012», Pub. L. No. 2012 No. 1916 (2012), https://www.legislation.gov.uk/uksi/2012/1916/contents.

[179] «Ley Federal del 2 de marzo de 1983 sobre la fabricación y comercialización de medicamentos (Arzneimittelgesetz – AMG)», Pub. L. No. AMG 1983: 8a (1983), https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441.

[180] Agencia Federal de Medicamentos y Productos para la Salud, «Real Decreto por el que se modifica el Real Decreto de 14 de diciembre de 2006 relativo a los medicamentos de uso humano y veterinario», Pub. L. No. 2014018179 (2014), https://www.ejustice.just.fgov.be/cgi/article_body.pl?numac=2014018179&caller=list&article_lang=F&row_id=1&numero=2&pub_date=2014-06-12&value%3D%22%22=&ddfm=04&dt=ARRETE+ROYAL&language=fr&fr=f&choix1=ET&choix2=ET&fromtab=+moftxt&trier=promulgation&text1=M%25E; Agencia Federal de Medicamentos y Productos para la Salud, «Guidance on compassionate use and medical need programs», 8 de diciembre de 2021, https://www.famhp.be/sites/default/files/guidance%20V1.15_1.docx; «Ley de Medicamentos», Pub. L. No. 1964032508 (1964), https://www.ejustice.just.fgov.be/eli/loi/1964/03/25/1964032508/justel; Servicio Público Federal de Salud, Seguridad de la Cadena Alimentaria y Medio Ambiente, «Real Decreto relativo a medicamentos para uso humano y veterinario», Pub. L. No. 2006023298 (2006), https://www.ejustice.just.fgov.be/cgi/article_body.pl?numac=2006023298&caller=list&article_lang=F&row_id=1&numero=1&pub_date=2006-12-22&value%3D%22%22=&ddfm=12&language=fr&fr=f&choix1=ET&choix2=ET&fromtab=+moftxt&trier=promulgation&text1=M%E9dicaments&ddda=2006&sql=dd+between+date%272006-12-14%27+and+date%272006-12-14%27++and+%28+%28+htit+contains++%28+%27M%E9dicaments%27%29++++++%29+or+%28+text+contains++%28+%27M%E9dicaments%27%29++++++%29+%29&rech=2&tri=dd+AS+RANK+&ddfa=2006&dddj=14&dddm=12&ddfj=14#top.

En el caso de Portugal, la INFARMED concede el uso compasivo de medicamentos que no cuentan con una autorización de comercialización que pueden usarse para tratar pacientes, en condiciones especiales y excepcionales, siempre con la respectiva autorización del INFARMED.[181]

Dinamarca establece que, bajo previa autorización, la dispensación, venta y aplicación de medicamentos que no cuentan con una autorización para comercializarse en el país o no se distrubuyen en el mercado global, se aprueba el uso compasivo de estos tratamientos en cantidades restringidas.[182]

Eslovenia regula el uso compasivo en línea con la UE. Por lo cual, autorizan el uso de nuevos principios activos que constituyen una terapia con potencial de beneficiar al paciente, con los respaldos cientīficos y técnicos respectivos que demuestran su seguridad. De igual manera para tratamientos en periodo de investigación clínica o que están en proceso de obtener la licencia de comercialización. Esto para aquellos pacientes que cuentan con una enfermedad que debilita o pone en riesgo su salud y vida. Estos medicamentos en uso compasivo deben ser entregados por la empresa farmacéutica de forma gratuita, asumeindo todos los gastos de distribución y producción.[183]

---

[181] INFARMED - Oficina Jurídica y Contenciosa, «Estatuto de Medicamentos. Decreto-Ley N° 176/2006, de 30 de agosto», Pub. L. No. Ley N° 176/2006, 35 (2006), https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/035-E_DL_176_2006_9ALT.pdf/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f; INFARMED - Oficina Jurídica y Contenciosa, «Reglamento sobre Autorizaciones de Uso Especial y Excepcional de Medicamentos», Pub. L. No. N° 105/CA/2007, 60 (2007), https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/060-B2_Delib_105_2007.pdf.

[182] Ministerio del Interior y Salud, «Ley danesa de medicamentos», Pub. L. No. LBK N° 99 (2018), https://www.sabin.org/sites/sabin.org/files/documents/TheDanishMedicinesAct.pdf.

[183] «Ley de Medicamentos (ZZdr-2)», Pub. L. No. No. 17/7.3.2014, 1894 (2014), https://www.farmaforum.si/sites/43/files/files/Pravilniki/Pravilniki%20ENG/Medicinal%20products%20act.pdf.

En EEUU los médicos pueden prescribir a sus pacientes terapias que aún no han sido autorizadas por la FDA. Esto es posible en 36 estados del país, lo cual ha permitido proporcionar tratamientos que potencialmente pueden mejorar o salvar la vida de los pacientes. No obstante, para que esto pueda ocurrir, requieren la prescripción expresa de ese medicamento de parte de su médico tratante, poniendo en evidencia que no hay otra alternativa terapéutica y que no pueden ser parte de un ensayo clínico por su condición de salud. Además, es necesario que el médico acepte que aplicará el medicamento a un paciente bajo su responsabilidad, así como la compañía fabricante debe estar de acuerdo en otorgar el medicamento en investigación.[184]

En el caso de la FDA, la compañía farmacéutica que produce el medicamento no está obligada a brindar el medicamento si así lo considera pertinente.[185] Aunque la FDA tiene una opción de acceso expandido para utilizar medicamentos experimentales fuera del marco de ensayos clínicos, la Ley de Derecho a Probar (*Right to Try Law*)[186]) y el Título 21, Volumen 5, Capítulo 1, subcapítulo D, Parte 312, Subparte I del CFR de EEUU: Acceso Expandido a Medicamentos en Investigación para Uso en Tratamiento.[187]

---

[184] Miller et al., «Characterizing Expanded Access and Compassionate Use Programs for Experimental Drugs»; U.S Food & Drug Administration, «Charging for Investigational Drugs Under an IND - Questions and Answers», Charging for Investigational Drugs Under an IND - Questions and Answers, Charging for Investigational Drugs Under an IND - Questions and Answers, 5 de abril de 2020, https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/charging-investigational-drugs-under-ind-questions-and-answers; U.S Food & Drug Administration, «Expanded Access (Compassionate use)».

[185] Alison Bateman-House y Christopher T. Robertson, «The Federal Right to Try Act of 2017—A Wrong Turn for Access to Investigational Drugs and the Path Forward», *JAMA Internal Medicine* 178, n.º 3 (1 de marzo de 2018): 321-22, https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.8167.

[186] «Right to Try Act of 2017», Pub. L. No. S 204, 115 (2018), https://www.congress.gov/bill/115th-congress/senate-bill/204?r=1.

[187] National Archives and Records Administration's Office of the Federal Register y Government Publishing Office, «Subpart I - Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use Source:74 FR 40942, Aug. 13, 2009, unless otherwise noted.», Electronic Code of Federal Regulations, 2022, https://ecfr.io/Title-21/Part-312/Subpart-I; Right to Try Act of 2017.

Esta ley pone el umbral para que los pacientes accedan a medicamentos en investigación que acaben de completar la primera fase de la investigación clínica. Otorga a las compañías farmacéuticas y a los médicos prescriptores una amplia inmunidad de responsabilidad, así como elimina de la vista de la FDA los datos de los resultados de emplear estos medicamentos como terapias. Estos cambios terminarán con el programa de acceso expandido de la FDA, el cual ha funcionado satisfactoriamente durante décadas para darle a pacientes con su salud y vida seriamente comprometidas, acceso a sustancias en investigación y aun así asegurar la seguridad y eficacia de estas antes de que el producto tenga licencia en el país. Por esto, Bateman-House y Robertson explican que la legislación no solventa las problemáticas actuales, como la falta de conocimiento que existe en el programa y la limitada cantidad de productos en investigación disponibles[188].

La FDA estableció políticas sobre la disponibilidad de los medicamentos y dispositivos médicos no aprobados para pacientes que padecen de condiciones graves o terminales, quienes han agotado las opciones de tratamiento existentes. Este proceso debe estar acompañado de un consentimiento informado y la aprobación de un comité institucional.[189]

En Canadá, el acceso está regulado en la Parte C, División 8, secciones C.08.010 y C.08.011 de las FDR,[190] como resume el SAP: Documento de

---

[188] Bateman-House y Robertson, «The Federal Right to Try Act of 2017—A Wrong Turn for Access to Investigational Drugs and the Path Forward»; Patricia J. Zettler y Henry T. Greely, «The Strange Allure of State "Right-to-Try" Laws», *JAMA Internal Medicine* 174, n.º 12 (1 de diciembre de 2014): 1885-86, https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.5767.

[189] Zettler y Greely, «The Strange Allure of State "Right-to-Try" Laws»; Food and Drug Administration, «Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use - Questions and Answers. Guidance for Industry», 4 de octubre de 2019, https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/expanded-access-investigational-drugs-treatment-use-questions-and-answers.

[190] «Food and Drug Regulations (C.R.C., c. 870)», Pub. L. No. C.R.C., c. 870 (2009), https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/c.r.c.,_c._870/page-86.html#docCont.

Orientación para la Industria y los Profesionales;[191] en Australia, mediante el Acceso a productos no aprobados, según se indica en las secciones de Prescriptores autorizados y del Régimen Especial de Acceso.[192]

En Canadá, es posible solicitar medicamentos mediante el SAP cuando estos cumplan alguno de los siguientes requisitos:[193]

- Medicamentos comercializados anteriormente en Canadá, pero luego descontinuados.
- Medicamentos examinados por *Health Canada* pero que no obtuvieron permiso de comercialización.
- Medicamentos en proceso de ensayos clínicos.
- Medicamentos en proceso de evaluación por *Health Canada* para licencia de venta en el país.
- También es posible aplicar el SAP durante épocas de escasez de medicamentos.

El profesional prescriptor debe enviar un reporte a la empresa fabricante del medicamento solicitado mediante el SAP, y al Ministerio de Salud, donde se especifiquen los resultados del uso del tratamiento en el paciente, así como los efectos adversos si se presentaron. Asimismo, el médico es responsable de contabilizar la cantidad de fármaco recibido.[194]

Argentina nombra al uso compasivo como Régimen de Excepción de Acceso, el cual está destinado a satisfacer las necesidades médicas de un paciente

---

[191] Health Canada, «Special Access Program for Drugs: Guidance Document for Industry and Practitioners», enero de 2022, https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/special-access/drugs/guidance.html.
[192] Therapeutic Goods Administration, «Special Access Scheme»; Therapeutic Goods Administration, «Authorised Prescribers».
[193] Health Canada, «Special Access Program for Drugs: Guidance Document for Industry and Practitioners».
[194] Health Canada.

individual que no cuenta con una alternativa terapéutica de venta en el país. Aunque, acepta medicamentos que estén en cualquier etapa de investigación, los cuales deben seguir un proceso de registro en la ANMAT previo a que sea aplicada en el paciente.[195]

ANVISA, en Brasil, reglamentó el uso compasivo como parte de tres programas que buscan dar acceso a medicamentos necesarios para tratar las condiciones particulares de los pacientes. En este caso, define que el uso compasivo se permite cuando se requiera un nuevo medicamento, sin registro sanitario, que tiene el potencial de beneficiar la salud de un paciente. Delimita que puede accederse a un medicamento que esté en cualquiera de las fases de la investigación clínica. ANVISA da un permiso especial que le permite a la empresa farmacéutica importar el tratamiento de interés para tratar la enfermedad rara o huérfana del paciente.[196]

---

[195] Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, «Disposición 10401/2016», Pub. L. No. Disposición 10401 (2016), http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2016/Dispo_10401-16.pdf; Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui y Fernando Antoñanzas, «Normatização de programas de acesso expandido e uso compassivo de medicamentos na América do Sul», *Revista Panamericana de Salud Pública* 43 (2019): e57, https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.57; Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, «Disposición 12792/2016», Pub. L. No. Disposición 12792 (2016), http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Noviembre_2016/Dispo_12792-16.pdf; Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, «Disposición 0828/2017», Pub. L. No. Disposición 0828 (2017), http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/BO/Disposicion_828-2017.pdf.

[196] Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, «Reglamento para programas de acceso ampliado, uso compasivo y entrega de medicamentos post-estudio», Pub. L. No. RESOLUCIÓN-RDC N° 38 (2013), https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0038_12_08_2013.html; Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, «Regula las condiciones para el funcionamiento de las empresas sujetas a licencia sanitaria, y el registro, control y vigilancia, en el ámbito de la vigilancia sanitaria, de los productos a que se refiere la Ley N° 6.360, de 23 de septiembre de 1976, y demás disposiciones», Pub. L. No. Decreto N° 8077 (2013), http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2013/Decreto/D8077.htm; Mosegui y Antoñanzas, «Normatização de programas de acesso expandido e uso compassivo de medicamentos na América do Sul».

Perú permite el uso compasivo de un medicamento destinado a un paciente individual que no cuenta con una alternativa medicamentosa aprobada para tratar su enfermedad. Aprueban tratamientos que estén etapas de investigación.[197] Perú también define en el uso compasivo, que es posible autorizar el uso de un medicamento *"ya conocido que emplea dosis y vías de administración diferentes a las establecidas",* lo cual se corresponde con el uso *off label*.[198]

En Uruguay la normativa cubre únicamente el uso compasivo de medicamentos, explicando que se realizará una excepción para la venta e importación de medicamentos no registrados cuando exista una prescripción indicada para un paciente específico, cuando se demuestre que esta persona no puede ser tratada con una opción existente en el país. Este procedimiento delega toda la

---

[197] Ministerio de Salud, «Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú, Decreto Supremo N.º 017-2006-SA», Pub. L. No. Decreto Supremo N.º 017-2006-SA (2006), https://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/Reglamento%20ensayos%20clinicos.pdf; Ministerio de Salud, «Modifican el Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú, Decreto Supremo N.º 006-2007-SA», Pub. L. No. Decreto Supremo N.º 006-2007-SA (2007), https://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/Reglamento%20ensayos%20clinicos.pdf; Ministerio de Salud, «Amplían plazo establecido en la Segunda Disposición Complementaria del Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú, Decreto Supremo N° 011-2007-SA», Pub. L. No. Decreto Supremo N° 011-2007-SA (2007), https://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/Reglamento%20ensayos%20clinicos.pdf; Ministerio de Salud y Instituto Nacional de Salud, «Reglamento de Ensayos Clínicos. Integra el DS 017-2006-S.A, el DS 006-2007-S.A y el DS 011-2007-S.A», 2010, https://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/Reglamento%20ensayos%20clinicos.pdf; Ministerio de Salud y Instituto Nacional de Salud, «Manual de Procedimientos para la Realización de Ensayos Clínicos en el Perú», 2012, https://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/Manual%20de%20Proc%20para%20la%20realizacion%20de%20ensayos%20clinicos.pdf; Ministerio de Salud y Instituto Nacional de Salud, «Aprueban Reglamento de Ensayos Clínicos, Decreto Supremo N° 021-2017-SA», Pub. L. No. Decreto Supremo N° 021-2017-SA (2017), https://repositorio.ins.gob.pe/xmlui/bitstream/handle/INS/1113/ENSAYOS%20CL%c3%8dNICOS%202018.pdf?sequence=1&isAllowed=y; Mosegui y Antoñanzas, «Normatização de programas de acesso expandido e uso compassivo de medicamentos na América do Sul».

[198] Mosegui y Antoñanzas, «Normatização de programas de acesso expandido e uso compassivo de medicamentos na América do Sul».

responsabilidad en el médico prescriptor. Define que es posible autorizar cualquier medicamento que esté es etapas de investigación.[199]

La regulación de Chile, a la fecha, no cubre el tema del uso compasivo de medicamentos explícitamente; menciona el concepto una sola vez, sin embargo, no lo define. Indican que los pacientes pueden acceder a medicamentos no registrados en el país mediante un procedimiento llamado "importación para uso provisional", que está dirigido para pacientes individuales con enfermedades graves para las cuales no hay tratamiento satisfactorio autorizado en el mercado.[200] Esta petición procede cuando el médico tratante especifica que el uso de ese medicamento sin registro sanitario es esencial para salvaguardar la salud y la vida del paciente.

En Asia el marco legal es más limitado. Singh et al., encontraron que tanto en Tailandia como en India existen únicamente tres regulaciones respecto a los programas de uso compasivo, mientras que en Taiwán hay una. [201]

---

[199] Ministerio de Salud, «Instructivo para el Ingreso de Medicamentos No Registrados. IN- 13221-008. Versión 2.», 9 de septiembre de 2013, https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/2018-09/IN-13221-008%20Instructivo%20para%20el%20Ingreso%20de%20Medicamento%20No%20Registrado.pdf; Mercosur, «Reglamento Técnico sobre la verificación de las buenas prácticas de investigación clínica. Resolución N° 129/996», Pub. L. No. Resolución N° 129/996 (1997), https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/institucional/normativa/resolucion-n-129996-mercosurgmcres-12996-estudios-clinicos; Mosegui y Antoñanzas, «Normatização de programas de acesso expandido e uso compassivo de medicamentos na América do Sul».

[200] Instituto de Salud Pública de Chile, «Regulación de la Ejecución de Ensayos Clínicos que Utilizan Procuctos Farmacéuticos en Seres Humanos. Norma Técnica Nº 75.», Pub. L. No. Norma Técnica Nº 75. (2001), https://www.conicyt.cl/fonis/files/2013/03/Norma-T%C3%A9cnica-57.pdf; Instituto de Salud Pública de Chile, «Instructivo de Farmacovigilancia para la Elaboración de los Informes Periódicos de Seguridad, elaborado por el Departamento Agencia Nacional de Medicamentos. Resolución 108 Exenta.», Pub. L. No. Resolución 108 Exenta (2013), https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1048410; Mosegui y Antoñanzas, «Normatização de programas de acesso expandido e uso compassivo de medicamentos na América do Sul».

[201] Manmohan Singh et al., «Educational Needs, Perception, and Perspectives of Oncologists Regarding Compassionate Use Programs in Asia», *Current Medical Research and Opinion* 37, n.º 9 (2 de septiembre de 2021): 1609-15, https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1941827.

En el caso de India, el uso de fármacos en etapa de investigación se rige por el Reglamento de Nuevas Drogas y Ensayos Clínicos.[202] Establece este documento que se avala el uso de drogas experimentales cuando el paciente presente una condición que pone en riesgo su salud y su vida. En este país, la empresa farmacéutica debe proceder con una solicitud para obtener una licencia para la manufactura de la droga experimental. Se debe resaltar que, a pesar de que exista esta regulación en el Reglamento de Nuevas Drogas y Ensayos Clínicos, el documento de Pautas Éticas Nacionales para las Investigaciones en Salud y Biomédicas con Participantes Humanos de 2017,[203] no menciona el término de uso compasivo.[204]

Como se aprecia, en Estados Unidos de América y Europa se regula ampliamente el uso compasivo de medicamentos; no así en América Latina y Asia; a pesar que es una práctica necesaria en la práctica clínica. El uso de medicamentos en estas condiciones es excepcional y requiere una supervisión directa del profesional sanitario.

5.4 Uso compasivo de medicamentos en el marco de la pandemia por COVID-19

En China, Italia, Francia y España, un gran número de pacientes recibieron terapias no autorizadas y planteadas como uso compasivo como cloroquina,

---

[202] Ministerio de Salud y Bienestar Familiar de la India, «Reglamento de Nuevas Drogas y Ensayos Clínicos. GSR 227 (E).», Pub. L. No. GSR 227 (E) (2019), https://cdsco.gov.in/opencms/export/sites/CDSCO_WEB/Pdf-documents/NewDrugs_CTRules_2019.pdf.

[203] Consejo Indio de Investigación Biomédica, «Pautas Éticas Nacionales para las Investigaciones en Salud y Biomédicas con Participantes Humanos», 2017, https://main.icmr.nic.in/sites/default/files/guidelines/ICMR_Ethical_Guidelines_2017.pdf.

[204] Sumel Ashique y Tahamina Khatun, «COMPASSIONATE USE OF INVESTIGATIONAL DRUG DURING EMERGENCY CONDITIONS AND ASSOCIATED ETHICAL ASPECTS, CHALLENGES, AND BENEFITS», *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 18 de mayo de 2021, 5-12, https://doi.org/10.22159/ajpcr.2021.v14i7.41808.

hidroxicloroquina, azitromicina, lopinavir-ritonavir, favipiravir, remdesivir, ribavirina, interferón, plasma de convaleciente, esteroides e inhibidores anti-IL-6, basados en sus propiedades antivirales o antiinflamatorias *in vitro.* Estas terapias se han administrado en su mayoría sin controles, a excepción de unos pocos ensayos aleatorios iniciados en China, en los EEUU y luego en otros países.[205] La base para justificar el uso de estos medicamentos fue la actividad *in vitro* que presentaron las diferentes moléculas, pero no se había demostrado la eficacia y seguridad contra ningún coronavirus en humanos. Un principio básico de la investigación es que los estudios preclínicos realizados en células, tejidos o en animales son fundamentales para establecer los parámetros que sirven para evaluar la actividad de una sustancia sobre el cuerpo humano. La interpretación de los resultados de estudios preclínicos debe ser muy rigurosa y debe existir claridad de sus limitaciones.

Los estudios realizados en animales como ratas, ratones, conejos o monos tienen una limitación en cuanto a la posibilidad de extrapolar los resultados a otras especies. Esto ocurre debido a que se trata de sistemas biológicos diferentes aún para los ensayos que se realizan en animales humanizados y esto genera diferencias en las respuestas farmacológicas y toxicológicas de las especies. Problemas como la aparición de reacciones adversas inesperadas y la falta de efectividad, causan que las moléculas no superen la fase clínica.

Es frecuente que las personas no tengan en cuenta estas limitaciones y quieran equiparar la evidencia generada en estudios preclínicos con investigaciones clínicas. Sin embargo, esto no tiene un fundamento científico. Esta situación ha sido muy evidente con los medicamentos que se han utilizado en Costa Rica

[205] Andre C. Kalil, «Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics», *JAMA* 323, n.º 19 (19 de mayo de 2020): 19, https://doi.org/10.1001/jama.2020.4742.

para tratar a las personas infectadas con COVID-19. Médicos de la CCSS utilizaron en los pacientes enfermos la hidroxicloroquina y la azitromicina de manera regular, aunque ninguno de estos medicamentos tenía evidencia clínica de eficacia contra el virus. Los ensayos preclínicos mostraron buenos resultados, sin embargo, estos resultados no se tradujeron en eficacia clínica.[206]

La administración de un medicamento sin evidencia clínica de ningún tipo, alegando que es el "último recurso" supone erróneamente que habrá más probabilidades de beneficio que de daño. Sin embargo, cuando se administra un fármaco con efectos clínicos desconocidos a pacientes que padecen una enfermedad grave a causa de una enfermedad nueva (como la COVID-19), no hay forma de saber si los pacientes se beneficiaron o resultaron perjudicados si no se compararon con otra terapia administrada a un grupo de control. Una interpretación común del uso *off label* y el uso compasivo de medicamentos es que si el paciente murió, murió a causa de la enfermedad, pero si el paciente sobrevivió, sobrevivió gracias al medicamento administrado. Este razonamiento no es correcto y es muy peligroso.

El uso compasivo de medicamentos que no han sido aprobados previamente en uso clínico puede causar efectos adversos graves que no se detectaron previamente, debido al número muy pequeño de pacientes expuestos.

5.5. El uso compasivo de medicamentos en Costa Rica.

El término "uso compasivo de medicamentos", no está claramente regulado en las leyes o reglamentos en Costa Rica. Existe un decreto ejecutivo que define el término y lo regula. Además, la normativa de la LOM de la CCSS contiene otra

[206] Arias Mora, «Implicaciones de la inadecuada interpretación de la evidencia científica preclínica».

definición diferente. En el caso de asuntos judiciales, hay algunos casos que involucran el uso compasivo de medicamentos.

El Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica, decreto ejecutivo N.º 39061-S,[207] plantea como sinónimos el término acceso extendido o compasivo. Se indica que el acceso expandido es también conocido como "uso compasivo", y señala que es el uso de fármacos en fase de investigación fuera de los ensayos clínicos. El acceso extendido permite a aquellos pacientes graves o con enfermedades que amenazan su vida acceder a fármacos experimentales o en investigación cuando no tienen otras opciones médicas.

A pesar de estas definiciones, en el reglamento solo se regula el acceso extendido o compasivo para continuidad de tratamiento, o sea, cuando el estudio clínico ya finalizó y los pacientes se pueden beneficiar del uso de la terapia o procedimiento.

La ley 9234, en su artículo 28 establece que las personas tienen derecho a disfrutar de los beneficios que resulten de la investigación, por lo cual, los participantes en una investigación clínica tienen derecho a disfrutar gratuitamente, mientras lo requieran, de los tratamientos preventivos, terapéuticos y diagnósticos generados por el estudio, si se ha demostrado que estos son beneficiosos para la salud, siempre y cuando la prescripción de estos métodos o tratamientos esté avalada por los profesionales responsables del tratamiento y seguimiento del paciente.

[207] Poder Ejecutivo, «Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica», Pub. L. No. Decreto Ejecutivo Nº 39061-S (2015), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=79779.

En este sentido, el artículo 62 del reglamento N.º 39061-S [208] señala que con el fin de garantizar el acceso gratuito de los participantes al producto en investigación después de la conclusión de su participación en una investigación clínica, el investigador debe someter al CEC para su aprobación, un programa de acceso extendido o compasivo al producto en investigación. Dicho programa debe detallar las condiciones para proveer dicho acceso, la organización y las partes involucradas en el suministro controlado del producto hasta su entrega al paciente, así como los procedimientos para dar seguimiento a la seguridad de los pacientes durante el tiempo que se mantengan en tratamiento bajo esta modalidad.

La aprobación por el CEC del programa de acceso extendido o compasivo es requisito para autorizar la importación, producción y uso de productos de interés sanitario no registrados más allá de la finalización del estudio. El patrocinador podrá seguir importando el producto en investigación mientras sea necesario y en cantidad suficiente para suministrarlo a los pacientes que se mantengan activos en el programa. Para suspender un programa de acceso extendido o compasivo para continuidad de tratamiento el investigador debe fundamentar ante el CEC las razones de dicha suspensión.

Es claro que, en la normativa costarricense, el uso compasivo está considerado como sinónimo de acceso expandido después que la investigación clínica finalizó y la persona participó en el estudio. No existe ninguna norma legal o reglamentaria que regule el uso de medicamentos fuera de una investigación o como parte de EAP; tal como existe en otros países descritos anteriormente.

Por tanto, el uso de medicamentos que no han sido autorizados requiere obligatoriamente estar respaldados por una investigación clínica regulada por la ley de Investigación Biomédica.

[208] Poder Ejecutivo.

A pesar de esa falta en la normativa nacional, existen algunas sentencias de la Sala Constitucional que han resuelto recursos de amparo relacionados con el uso de medicamentos utilizados bajo el argumento de uso compasivo.

5.6. Casos judiciales asociados al uso compasivo de medicamentos

En el año 2012, en la resolución N.º 05970–2012, se analiza el caso de una paciente diagnosticada con cáncer de mama, intervenida quirúrgicamente y a la que se le administraron ocho medicamentos distintos, a pesar de lo cual, el padecimiento no respondía positivamente. Viajó a Israel para aplicarse un tratamiento en etapa de investigación clínica, el cual mejoró su salud. Al volver a Costa Rica, no le fue posible continuar con el tratamiento experimental por la falta de regulación de este procedimiento. Señaló que la falta del reglamento correspondiente ponía en peligro su salud, su vida y lesionaba sus derechos fundamentales a la salud. Interpuso un recurso de amparo contra el Ministerio de Salud. Esta instancia respondió que el proyecto de la "Ley Reguladora de Investigación Biomédica" estaba a la espera de la aprobación por parte de la Asamblea Legislativa a la fecha de interposición del recurso.

La Sala señaló que la LGS, en sus artículos 64 al 68, sí regula el contexto donde un fármaco experimental deba emplearse como último recurso para mejorar la salud o salvar la vida de un paciente, por lo que "*no existe razón alguna para que el Estado le impida el uso de esos medicamentos*". Por ello, declaran con lugar el recurso y obligaron a la CCSS a brindar el medicamento experimental.[209]

[209] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 05970 - 2012. Expediente 12-005016-0007-CO. 09 de Mayo del 2012, https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-608423 (2012).

A pesar de que no existe un proceso para acceder a medicamentos en fase experimental, la Sala Constitucional reconoció el derecho de la paciente para acceder al medicamento y el sistema público de salud tiene que cumplir con la resolución judicial, lo cual muestra la urgencia de contar con una adecuada regulación. Para proteger la salud de la población es necesario que existan garantías y controles que establezcan claramente la forma como se debe proceder. Es un riesgo para la salud pública que no exista normativa que permita cumplir adecuadamente con estas las sentencias judiciales.

En 2013, en la resolución N.º 11560–2013, una paciente, diagnosticada con cáncer de mama, alegó que durante los cuatro años desde que fue diagnosticada, ha sido tratada con diferentes medicamentos sin resultados benéficos. Ante ese escenario, la médico tratante solicitó una donación a la empresa ROCHE del fármaco TDM1, asegurando que este sí satisface las necesidades clínicas de la recurrente. Agrega la oncóloga que la donación no representa un gasto para la CCSS y solicita permiso al CCF para que sea aplicado a la paciente en las instalaciones del Hospital México.

El CCF negó el permiso correspondiente, en consecuencia, el Servicio de Farmacia del Hospital no puede recibir la donación ni darle el fármaco a la paciente. Informa el CCF que aplicar el tratamiento en cuestión se acerca a los límites de una investigación clínica y que no hay estudios que demuestren beneficios para la paciente. Esta última, por escrito, desiste del recurso explicando que consiguió los recursos económicos necesarios para acceder al tratamiento. La Sala considera que su derecho a la salud está resguardado, admite el desistimiento y archiva el expediente.[210]

---

[210] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 11560 - 2013. Expediente 13-008810-0007-CO. 30 de Agosto del 2013., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-585585 (2013).

En este caso es claro que ante la renuencia del sistema público de salud de aceptar el medicamento donado, la paciente simplemente fue al sistema privado y por sus propios medios accedió al medicamento, lo cual da muestra que en el ámbito privado el tema se maneja de manera irrestricta y sin ningún control.

La falta de normativa nacional que regule el tema en el ámbito público y privado también genera desigualdades entre la población. Las personas que solo tienen acceso al sistema público de salud están sometidos a una serie de restricciones y limitaciones derivadas de la falta de normativa, en cambio en el ámbito privado solo se requiere tener los recursos suficientes para acceder al tratamiento que desee.

Esta situación se evidencia también en la resolución N.º 14281 – 2019. El paciente fue diagnosticado con melanoma maligno estadio III C; por lo cual, su médico tratante solicitó al CCF que se le autorizara el uso de Dabrafenib en una dosis de 150 mg dos veces al día vía oral y Trametinib, por seis meses. No obstante, la solicitud fue rechazada por el CCF, argumentaron que sus decisiones se toman con base en evidencia científica. El paciente, ante la necesidad de inicio prioritario del medicamento logró obtenerlo por medio de uso compasivo directamente de la compañía farmacéutica Novartis. El recurso fue declarado sin lugar por la Sala Constitucional. [211]

En la resolución N.º 05605 – 2019 se resolvió el caso de un paciente que requería de urgencia el fármaco Durvalumab. El médico tratante solicitó la autorización del CCF, como uso compasivo, como parte de un programa de acceso

[211] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 14281 - 2019. Expediente 19-008275-0007-CO. 31 de Julio del 2019., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-928968 (2019).

expandido que el fabricante posee para pacientes en Costa Rica. El CCF no avaló la administración del medicamento e indicó que la enfermedad es un cáncer avanzado y no es curable; en este punto, todo tratamiento es de carácter paliativo; el objetivo del tratamiento paliativo es precisamente el manejo de los síntomas, ante la inexistencia de posibilidades de curación. Resalta el CCF que el medicamento carece de registro sanitario ante el Ministerio de Salud, por lo que su uso no se encuentra autorizado en el país. La Sección de Medicina Legal del OIJ consideró que el producto podría ser beneficioso. La Sala Constitucional declaró con lugar el recurso.[212]

En esta resolución es evidente que tampoco existe un estudio clínico en proceso, sino que el fabricante tiene un programa de uso compasivo que le brinda medicamento a los pacientes sin que hayan formado parte de un estudio. Aún así, la Sala Constitucional condena a la CCSS a adquirir el medicamento para el paciente.

Al igual que el caso anterior, en la resolución N.º 04404 – 2019, el paciente padece de cáncer de pulmón, el médico tratante solicitó la autorización de aplicar el medicamento "Durvalumab" en la sala de infusión del hospital recurrido como uso compasivo y como parte de un programa de acceso expandido que el fabricante posee para pacientes en el país, es decir, se colige que fue a través de una donación. El CCF no avaló la administración de dicho medicamento. Indicó que el medicamento solicitado carece de registro sanitario ante el Ministerio de Salud, por lo que su uso no se encuentra autorizado en el país. La

[212] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 05605 - 2019. Expediente 19-002105-0007-CO. 29 de Marzo del 2019., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-912171 (2019).

Sección de Medicina Legal del OIJ consideró que el producto podría ser beneficioso. Se declaró con lugar el recurso. [213]

En la resolución N.º 15964 – 2019, la paciente fue diagnosticada con un tumor desmoide desde el 2017, el cual había avanzado y deteriorado su salud a pesar de las diferentes terapias que se le habían administrado para tratarla. Además, indican los médicos que el tumor es inoperable porque compromete arterias y venas importantes que ponen en peligro la vida de la paciente. El médico tratante recetó una nueva terapia con Sunitinib, realizando la solicitud no LOM al CCF. Este último rechazó la solicitud argumentando que al existir evidencia hasta estudio de fase II, no hay respaldo científico suficiente y que el tratamiento permanece en etapas experimentales; que el medicamento no tiene indicación oficial para tratar tumores, por lo que se ingresaría el medicamento en un plano experimental para conocer el verdadero beneficio para la paciente.

Se interpuso el recurso al estimar lesionados los derechos fundamentales a la salud de la paciente, aclarando que el objetivo de emplear el medicamento es mantener estable la enfermedad por un periodo extenso, dado el agotamiento de líneas terapéuticas disponibles en la CCSS. La Sección de Medicina Legal del OIJ consideró que el medicamento prescrito sí podría beneficiar la salud de la paciente. La Sala Constitucional declaró con lugar el recurso y obligó a la CCSS a adquirir el medicamento para la paciente. [214]

Aquí es notoria la confusión, porque el CCF rechaza el uso compasivo argumentando que al existir evidencia hasta estudio de fase II, no hay respaldo

[213] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 04404 - 2019. Expediente 19-002793-0007-CO. 12 de Marzo del 2019., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-908765 (2019).
[214] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 15964 - 2019. Expediente 19-013219-0007-CO. 27 de Agosto del 2019., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-934060 (2019).

científico suficiente y que el tratamiento permanece en etapas experimentales; que el medicamento no tiene indicación oficial para tratar tumores, por lo que se ingresaría el medicamento en un plano experimental. Justamente la razón de los programas de uso compasivo es que las personas puedan acceder a medicamentos en fase de investigación.

La resolución N.º 25437 – 2021, consiste en una paciente con tumor cerebral maligno (ganglioglioma anaplásico grado III recurrente). Su médico tratante solicitó el uso de los medicamentos NO LOM denominados dabrafenib y trametinib. El CCF indicó que la médica solicitante señala que la evidencia científica es de carácter retrospectivo (nivel III) y que la solicitud se realiza para uso compasivo, es decir, para uso fuera de las indicaciones oficiales. Se indicó que no se dispone de evidencia científica que sustente una expectativa de beneficio del uso de dabrafenib en combinación con trametinib en pacientes con gliomas en segunda línea de tratamiento. La Sección Clínica Médico Forense del OIJ concluyó que la combinación dabrafenib/trametinib es apropiada para uso compasivo de la amparada. La Sala Constitucional declaró con lugar el recurso y obligó a la CCSS a adquirir el medicamento para la paciente.[215]

Nótese que el término de uso compasivo es utilizado por el CCF como equivalente a uso fuera de las indicaciones oficiales (*off label)* y que supone que no existe evidencia científica que sustente una expectativa de beneficio del uso. Este uso es incorrecto tal como se ha analizado en secciones anteriores.

La resolución N.º 26950 – 2021 consiste en un paciente diagnosticado con Mesotelioma, un cáncer raro padecido por menos del 0.3 % de los pacientes con cáncer en el mundo, que afecta la pleura pulmonar y el peritoneo abdominal. La

[215] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 25437 - 2021. Expediente 21-020459-0007-CO., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-1061263 (2021).

médico tratante señala que el paciente no cuenta con posibles tratamientos aprobados. Por lo cual, debe salirse de lo reportado en la literatura científica, dada su naturaleza de enfermedad rara y ser un escenario clínico específico. Procede a solicitar, por uso compasivo, se apliquen los medicamentos no LOM bevacizumab, pemetrexeb y carboplatino.

La solicitud fue rechazada por el CCF argumentando que no se encontró evidencia científica y no se demostró la necesidad ni beneficios de aplicar los medicamentos no LOM. Se interpone recurso de amparo al considerar lesionados los derechos fundamentales del paciente. La Sección Clínica Médico Forense del OIJ considera apropiado el uso de los medicamentos como uso compasivo. Se declaró con lugar el recurso. [216]

En este caso tampoco existe un estudio clínico en el que el paciente haya formado parte, sino que ante la falta de evidencia clínica se alega un uso compasivo, lo cual es avalado por la Sección Clínica Médico Forense del Poder Judicial, que conlleva que el medicamento le sea suministrado al paciente. En este caso se nota que la terapia se brinda en vista de que no existe otra opción, a pesar de que no tenga evidencia clínica.

De los ocho casos descritos, es claro que no existe una definición clara respecto al uso compasivo. El término uso compasivo contenido en el reglamento a la Ley de Investigación Biomédica, que es la única norma que lo contiene, no aplica para ninguno de los casos expuestos. Se hace referencia a programas de acceso extendido de medicamentos por parte del laboratorio farmacéutico, que no fueron avalados por la CCSS con base en la falta de evidencia científica rigurosa.

[216] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 26950 - 2021. Expediente 21-021332-0007-CO. 30 de Noviembre del 2021., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-1063654 (2021).

Pero no se entiende cómo se solicita evidencia científica suficiente si justamente la razón del programa es que no existe evidencia porque hay una investigación clínica que está generando esta evidencia.

Independientemente de la falta de normativa, de la confusión de términos, de la falta de evidencia clínica para el uso de medicamentos; lo cierto es que la Sala Constitucional sigue obligando al sistema público de salud, financiado por todos los habitantes que trabajan, a pagar por medicamentos sin contar con procesos claros y con normas claras.

5.7. Consideraciones sobre el uso compasivo de medicamentos en Costa Rica.

En el mundo, muchos países cuentan con normativa para que las personas tengan acceso a medicamentos que aún no tienen aprobaciones por autoridades regulatorias porque existen investigaciones que están generando la evidencia para que puedan ser aprobados. En EE. UU., la UE y algunos países de Latinoamérica se regula claramente los EAP y el uso compasivo como parte de los derechos de pacientes. Un elemento que es común en los países es que existan estudios clínicos que soporten el posible uso compasivo.

A pesar de la regulación respecto a la investigación clínica, en China, Italia, Francia y España, un gran número de pacientes recibieron terapias no autorizadas y planteadas como uso compasivo como cloroquina, hidroxicloroquina, azitromicina, lopinavir-ritonavir, favipiravir, remdesivir, ribavirina, interferón, plasma de convaleciente, esteroides e inhibidores anti-IL-6, basados en sus propiedades antivirales o antiinflamatorias *in vitro.*

Es frecuente que las personas no tengan en cuenta estas limitaciones y quieran equiparar la evidencia generada en estudios preclínicos con investigaciones clínicas, sin embargo, esto no tiene un fundamento científico.

Las investigaciones preclínicas se realizan en células, tejidos o animales; la información generada por estos estudios es útil para tener elementos que sugieran el posible efecto clínico, sin embargo, es necesario realizar la investigación clínica de fase 1 o 2 para tener información básica para predecir la eficacia y seguridad del medicamento.

Esa falta de claridad produce que muchas veces se prescriba a los pacientes medicamentos que no tienen fundamento científico con el objetivo de proveerles algo como último recurso, pero esta conducta es moralmente reprobable, además de una pérdida de recursos y tiempo. Brindar estos productos supone erróneamente que habrá más probabilidades de beneficio que de daño.

En Costa Rica, el término uso compasivo está regulado en el Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica, y permite a aquellos pacientes graves o con enfermedades que amenazan su vida acceder a fármacos experimentales o en investigación cuando no tienen otras opciones médicas. Pero requiere de la existencia de una investigación clínica en el país. Se establece la obligación de ser aprobado por parte del CEC que aprobó la investigación clínica.

A pesar de la falta de regulación en el país, la Sala Constitucional ha resuelto casos en los que los pacientes requieren del uso de medicamentos en fase experimental y que no forman parte del estudio clínico. Estos casos han sido resueltos a favor del paciente, lo cual demuestra que es una práctica que sucede a pesar de la falta de reglas claras que regulen estos usos.

Los informes que presenta el CCF y la Sección Clínica Médico Forense del OIJ como parte del proceso judicial implica que el término “uso compasivo”, es planteado por estas instancias, como la última opción de un paciente, una alternativa que hace alusión a sentimientos de misericordia o humanitarios.

Esto supone una gran carga para el sistema público de salud, el cual es condenado judicialmente de manera constante por la forma como se utilizan los medicamentos. El sistema tiene que responder a los requerimientos aún sin contar con la normativa y procedimientos que evite que se cometan abusos.

Es necesario que el Ministerio de Salud emita la reglamentación necesaria para regular el uso compasivo de medicamentos, es fundamental que exista coherencia en el sistema de salud costarricense.

Considerando que el uso compasivo es una necesidad de los sistemas de salud, los pacientes y profesionales sanitarios deben tener claras las reglas sobre las cueles se puede realizar estos procedimientos. Debe estipularse claramente los derechos de los pacientes y las responsabilidades del fabricante, el importador, la institución prestadora del servicio de salud y el profesional sanitario.

Capítulo 6. Régimen de responsabilidad por el uso de medicamentos en condiciones especiales.

A partir del análisis de los capítulos anteriores, es posible establecer una diferencia normativa entre las diversas formas de uso de medicamentos fuera de las indicaciones aprobadas, lo cual tiene incidencia en el régimen de responsabilidad que se pueda establecer.

La situación con el uso de estos medicamentos es compleja en el sentido de que los medicamentos deben asegurar los más altos niveles de seguridad y eficacia para garantizar un uso adecuado en los pacientes y que el balance entre el riesgo por el uso del medicamento y el beneficio que podría tener, sea siempre el más adecuado. Sin embargo, para muchas situaciones no existe un tratamiento aprobado para las condiciones del paciente.

El profesional que prescribe se encuentra en un dilema porque no puede dejar al paciente sin ningún tratamiento (que podría generar responsabilidad por la omisión); si el profesional decide administrar un medicamento sin la suficiente evidencia científica también podría generar responsabilidad en vista de que se separó del estándar médico normal.

A excepción del uso compasivo, no existe un seguro que cubra a las personas en la reparación de los daños asociados al uso del medicamento sin registro sanitario o fuera de las indicaciones aprobadas. En el ámbito privado la responsabilidad por la prescripción es del profesional en medicina y del profesional que despacha el medicamento.

El sistema público de salud garantiza a la población el suministro de cualquier medicamento que sea prescrito por el médico tratante, siempre que siga los procedimientos administrativos dispuestos para este fin. Ante la falta de regulación por parte del Ministerio de Salud, la institución prestadora del servicio de salud creó un procedimiento interno que establece que para que un

medicamento pueda ser utilizado en estas circunstancias debe contar con la aprobación del CCF (con respaldo de estudios clínicos fase 3 que demuestren la eficacia). Sin embargo, esto se realiza cuando es necesario comprar un medicamento que no está dentro de la LOM.

Si el medicamento está dentro de la LOM solo es necesario que sea prescrito y se le dará al paciente bajo la responsabilidad del profesional en medicina y del profesional que despacha el medicamento.

Es necesario entonces diferenciar cada una de las condiciones especiales (a. Medicamentos sin registro sanitario en CR, b. El uso fuera de indicaciones y c. el uso compasivo o acceso extendido de medicamentos) en el ámbito público y privado, con el fin de establecer la responsabilidad penal, civil o administrativa asociada a cada uno de los actores conforma a la legislación de Costa Rica.

6.1. Responsabilidad penal

6.1.1. Responsabilidad en la prescripción

El uso de un medicamento en condiciones especiales puede generar perjuicios a las personas, todos los medicamentos son riesgosos y es necesario establecer claramente el riesgo asociado a la producción de daños. En el ámbito sanitario una actuación dolosa es muy excepcional, por lo cual la apreciación de la responsabilidad remite a las conductas culposas.

El CP [217] costarricense contiene una serie de delitos que pueden ser cometidos por el profesional sanitario con ocasión de la prescripción de un medicamento ya

[217] Asamblea Legislativa, «Código Penal», Pub. L. No. Ley 4573 (1970), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=5027.

sea en condiciones normales o especiales. Dentro de los principales delitos contenidos en la ley penal están: el homicidio culposo, lesiones gravísimas, graves, leves y levísimas.

De acuerdo con el artículo 30 del CP costarricense, nadie puede ser sancionado por un hecho expresamente tipificado en la ley, si no lo ha realizado con dolo, culpa o preterintención. Para analizar la responsabilidad de una persona por la comisión de un hecho delictivo, es necesario que se analice la tipicidad, la antijuricidad y la culpabilidad de la conducta realizada por el sujeto.

En el caso de los delitos dolosos, la tipicidad está definida a partir de la comparación de la conducta realizada con la conducta descrita en la norma penal, se requiere individualizar la acción prohibida por el fin perseguido por ella. En cambio, el tipo culposo lo hace debido a que la programación de la causalidad, por violar un deber de cuidado, produce el resultado típico. El resultado contrario a derecho puede producir el deterioro de la salud del sujeto e incluso la muerte.

Lo anterior no significa que la acción imprudente no tenga finalidad: simplemente, no individualiza la conducta prohibida debido a esa finalidad, sino debido a la falta de cuidado con que se produce. Para el análisis de los delitos culposos es necesario determinar la finalidad de la conducta, dado que es indispensable identificar cuál es el deber de cuidado que incumbía al agente, porque no hay un cuidado debido único para todas las acciones.[218]

Dentro de los delitos culposos se incluyen el homicidio y lesiones. La doctrina reconoce que la ubicación de la imprudencia dentro del análisis del tipo penal y el análisis del deber objetivo de cuidado fue propuesta por Karl Engisch, en su

[218] Eugenio Raúl Zaffaroni, *Manual de Derecho Penal: Parte General*, 1 ed (Buenos Aires: Ediar, 2005).

obra Untersuchungenüber Vorsatzund Fahrlässigkeitim Strafrecht,[219] de 1930. Esta posición fue luego desarrollada por la concepción finalista del delito.

El artículo 279 del CP se fundamenta en esta concepción finalista, el cual hace referencia expresa al caso de los profesionales que actúan de manera imprudente, negligente o por inoperancia del agente, al señalar que cuando alguno de los hechos sea cometido por imprudencia o negligencia o por inoperancia en el arte o profesión del agente o por inobservancia de reglamentos, se impondrán además de las penas, la de inhabilitación para el ejercicio de la profesión, oficio, arte o similares que desempeñe, de uno a cuatro años.

La imprudencia se considera un elemento del tipo y junto al desvalor del resultado se debe valorar un desvalor de la acción, que está integrado por una infracción al deber de cuidado. El deber de cuidado es el modelo sobre el cual se compara la acción del sujeto y así valorar su tipicidad, es el punto de referencia sobre el cual se analiza la conducta y el resultado.

Debido a la diversidad de situaciones posibles, las normas no pueden abarcar cada una de las actuaciones que podría realizar un profesional y que produzcan un daño. El continuo avance o cambio en la ciencia y las técnicas empleadas, imposibilita que se emitan normas jurídicas en la mayoría de las actividades sanitarias, lo cual impide su estandarización. Por lo anterior, existen muchos aspectos del ejercicio profesional que no están regulados jurídicamente, sino que emanan de asociaciones, colegios profesionales y organismos internacionales.

Para valorar la conducta profesional desde el punto de vista jurídico, se analiza el proceder del profesional respecto a otro con conocimientos similares en la materia. Este análisis se centra en demostrar si en las mismas condiciones

[219] Karl Engisch, *Untersuchungenüber Vorsatzund Fahrlässigkeitim Strafrecht*, 1930.

temporales y espaciales, el proceder profesional hubiera sido igual o diferente de aquel a quien se está juzgando. Si su comportamiento resulta ser el mismo, y se produce un resultado negativo para la persona, este resultado se reputará como imprevisible o inevitable, y que no es punible. Pero si la actuación fuera diferente y se evita que se produzca el daño, sí habría elementos para cuestionar la actuación profesional.

Para la valoración técnica de la actuación profesional que produjo el daño se recurre al concepto de *lex artis* definido por Romeo Casabona como u*n conjunto de reglas, técnicas o procedimientos aplicables a situaciones semejantes pero a pesar de esto siempre ha de ir referida al caso concreto por las variedades que puede presentar con la situación típica prevista por las ciencias médicas.*[220]

El concepto de *lex artis* se utiliza para referirse a normas técnicas escritas o no escritas que generalmente son aceptadas en la disciplina que se practica. Según López Timoneda: "... *La lex Artis se refiere a una serie de reglas técnicas siguiendo los estándares aceptados y aprobados en el ejercicio de la profesión, teniendo en cuenta las circunstancias y condiciones en que hubieron de efectuarse y la situación del paciente en cada caso; en definitiva, es hacer bien las cosas o realizar una actuación profesional correcta* (…)".[221]

Según Montañés Castillo[222] *la lex artis debe de contemplarse desde dos niveles; uno; el de los criterios generales de actuación o lex artis genéricamente considerada, que viene dado por el estado de la ciencia médica en cada*

---

[220] C. M. Romero Casabona, *El Médico y el Derecho Penal I. La actividad curativa.* (Ed. Bosch, 1981).
[221] Diego Gracia Guillén, Francisco López Timoneda, y Alberto Jorge Barreiro, *Jurisprudencia y Lex artis en Responsabilidad del personal sanitario, Cuadernos de Derecho Judicial, Monografías 1* (Madrid: Consejo General del Poder Judicial, 1995).
[222] María Jesús Gallardo Castillo y María José Cruz Blanca, *La Responsabilidad Jurídico-Sanitaria*, 1.ª ed. (España: Wolters Kluwer, 2011).

momento, y que está contemplado en las publicaciones científicas, protocolos, conferencias y congresos, entre otros. Otro, el de la lex artis ad hoc, que supone tomar en consideración el caso concreto donde se produce la actuación médica y las circunstancias en que se desarrolla como tiempo, lugar de actuación, disponibilidad de medios y recursos del centro en que se ejerce la medicina, así como las incidencias inseparables a una actuación profesional normal, teniendo en cuenta las especiales características del autor del acto médico, de la profesión, de la complejidad y trascendencia vital del paciente y, en su caso, de otros factores endógenos - estado e intervención del enfermo- o exógenos incidencia de sus familiares o de la misma organización sanitaria y, en general, de los específicos y dependientes de cada caso concreto.

La conducta será jurídico-penalmente irrelevante siempre que el profesional sanitario cumpla con su deber de cuidado, aun cuando no se obtengan los resultados pretendidos. Esto porque la actividad médico-quirúrgica es una obligación de medios no de resultados. Con la excepción de las actividades de naturaleza estética en las que sí pueden exigirse resultados. En ese supuesto no alcanzar los resultados a los que el profesional se había comprometido pude dar lugar a responsabilidad civil, pero nunca penal. Ello siempre que, como en cualquier actividad médico-quirúrgica, se haya respetado la *lex artis*.[223]

La Sala Primera de la Corte Suprema de Justicia ha utilizado el concepto de *lex artis* y ha indicado que consiste en una actividad encuadrada en las pautas y reglas que natural y armoniosamente derivan del estado del conocimiento técnico-científico actual, integrando también normas de la deontología. Su invocación supone una referencia no sólo a normas de carácter profesional, sino también a criterios éticos. La obligación médica es poner todos los conocimientos

[223] Carlos María Romeo Casabona, *Enciclopedia de Bioderecho y Bioética* (Granada, España: Comares, 2011).

a la orden del paciente a los efectos de mejorar su salud (obligación de medios) y cuando son insuficientes, deben realizarse interconsultas, trabajando interdisciplinariamente a efectos de buscar lo adecuado para su beneficio, pero no puede asegurársele, la cura total (obligación de resultados). En este sentido, rige el principio de que el paciente ingresa al centro hospitalario para curarse, no para enfermarse más.[224]

La Sala Tercera de la Corte Suprema de Justicia también se ha pronunciado respecto a la relevancia de la *lex artis* en la resolución de los casos de culpa, indicando que los delitos culposos se desarrollan mediante tipos penales abiertos, cuyos alcances deben ser "rellenados" o "delimitados" mediante la actividad del juzgador. Con ese fin, según lo requiere el principio de legalidad penal, la acción o la omisión típica en esta clase de delitos debe ser delimitada claramente mediante la consideración de las denominadas reglas o pautas de la *lex artis* médica, señaló la Sala que: (…) *en los delitos culposos de mala praxis médica el juez no tiene la potestad de definir la acción típica desde criterios antojadizos o subjetivos porque ello vulneraría el principio de legalidad penal* (…) *lo primero que debe dilucidarse mediante la fundamentación jurídica del juez penal es cuáles reglas de la lex artis regían al momento de los hechos para la labor encargada a las y los profesionales (…) En principio, una acción real de tales profesionales de la salud será típica si, y solo si, por acción u omisión, se aparta de aquellas pautas de comportamiento, objetivamente predeterminadas mediante las reglas de la lex artis médicas aplicables en aquel contexto. Al juez le corresponde delimitar, mas no definir según su voluntad, aquellas acciones a las que, en virtud de las pautas médicas vigentes al momento de los hechos,*

[224] Sala Primera de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 00875 - 2007. Expediente 02-000259-0163-CA. 14 de Diciembre del 2007., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0034-400897 (2007).

están obligados los profesionales.[225]

La valoración de la conducta profesional debe tomar en cuenta las condiciones particulares de cada caso, las características del paciente y circunstancias que afecten el ejercicio profesional. La Sala Tercera indicó que la *lex artis* no necesariamente está sistematizado y también incluye aspectos como la costumbre o experiencias.[226]

Un aspecto fundamental es que la experiencia o costumbre en ámbito médico para la utilización de farmacoterapia suele estar incorporado en consensos médicos expertos en la materia. Dentro de estos documentos están las guías o protocolos.

Esta especie de codificación de reglas técnicas permite tener una referencia clara y evita la arbitrariedad de pericias individuales sobre la base de usos generalizados indemostrables o científicamente no fundamentado. [227]

Se ha criticado que estos protocolos de actuación no necesariamente son objetivos, sino que podrían existir intereses particulares en su elaboración que no necesariamente responden a un bienestar del paciente, sino que podrían responder a intereses económicos. Cabe también la posibilidad de que la evidencia científica que origina los protocolos sea divergente o carente de

---

[225] Sala Tercera de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 00950 - 2010. Expediente 02-022896-0042-PE. 09 de Setiembre del 2010., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0034-500768 (2010).

[226] Las pautas de la *lex artis* médica están compuestas tanto por el conocimiento sistematizado y validado por la ciencia médica, como también por las normas de experiencia o costumbres que, si bien no se encuentran formalmente sistematizadas mediante formulaciones teórico-científicas, gozan de un alto grado de reconocimiento, reiteración y vigencia en los distintos ámbitos y procedimientos vinculados con las ciencias de la salud y con la praxis en que estas se implementan.

[227] Carolina Villacampa Estiarte, *Responsabilidad penal del personal sanitario* (Pamplona: Editorial Aranzadi, 2003).

rigurosidad científica, principalmente debido a los constantes cambios que se producen en el campo médico. Por estas razones, el uso de normas de cuidado se ha considerado importante para valorar la conducta, sin embargo, solamente tienen un papel indiciario en la violación al deber de cuidado.

En el caso del uso de medicamentos la información que fundamenta el uso adecuado está contenido en el registro sanitario, las indicaciones aprobadas y el modo de uso se basan en los estudios científicos que demuestran una adecuada eficacia clínica y un balance riesgo-beneficio favorable.

Las decisiones clínicas se deben basar en la mejor evidencia científica disponible. En el uso fuera de indicaciones esta evidencia se pone en duda, porque no existen elementos suficientes para establecer correctamente el análisis entre el riesgo y el beneficio.

Para determinar la violación al deber de cuidado es necesario el uso de un baremo objetivo que asegure que la acción ha superado el nivel de riesgo permitido, produciendo una lesión para el bien jurídico tutelado. Según Luzón Peña, no se infringe el deber de cuidado y, por lo tanto, no se puede hablar de imprudencia, cuando el sujeto ha adoptado suficientes medidas de prudencia y control del peligro, es decir, cuando se mantiene en los límites del riesgo permitido.[228]

La determinación de ese riesgo es la valoración que se realiza dentro del registro sanitario basado en la evidencia científica. En tanto que, cuando se realiza un uso compasivo no existe evidencia de la eficacia o seguridad, por lo cual es necesario garantías adicionales, lo mismo ocurre con el uso fuera de

[228] Diego Manuel Luzón Peña, *Curso de Derecho Penal. Parte General* (Madrid: Universitas, 1996).

indicaciones.

En el caso de un uso compasivo, se entiende que es parte de una investigación clínica y que los resultados del tratamiento farmacológico son inciertos. Una incertidumbre similar ocurre con el uso fuera de indicaciones, porque no es posible garantizar que la eficacia será la adecuada o que los efectos adversos son previsibles.

Para valorar la decisión clínica se utiliza la abstracción de "persona medio ideal" del cual se desprende una conducta debida, construida a partir de la conducta que observaría una persona diligente de ese mismo contorno o ámbito socio-laboral en esa misma situación y con similares conocimientos y aptitudes, del sentido común, las normas escritas y no escritas que debería cumplir un profesional actuando en el lugar del sujeto que produjo la lesión.

La infracción de una norma de cuidado no fundamenta en sí misma una falta al deber objetivo de cuidado, debe considerarse además si el sujeto es capaz de prever y poder evitar la producción del resultado y, por lo tanto, la conformación del tipo penal. Según propone Feijoo, se ha equiparado o sustituido, en algunos casos, la violación de la norma de cuidado por la idea de creación de un riesgo jurídicamente desaprobado, no permitido, típicamente relevante o socialmente inadecuado.[229]

Por lo tanto, es necesario valorar las reglas penales, las normas de cuidado extrapenales y luego las circunstancias de tiempo y lugar acaecidas en la situación concreta. Las normas de cuidado podrían dar idea del grado de previsibilidad del resultado de una determinada conducta.

---

[229] Bernardo Feijoo Sánchez, *Resultado lesivo e imprudencia*, 1 ed (Barcelona, 2001).

Para que se produzca una infracción al deber de cuidado es necesario que haya previsibilidad objetiva de realizar el tipo a través de una acción concreta, ya que cuando exista esta posibilidad se puede exigir que se actúe con el fin de evitar ese resultado lesivo. Es necesario que concurra la previsibilidad para que se complete la parte subjetiva del tipo. Además de la parte objetiva del tipo.

La Sala Tercera de la Corte condenó a un médico por Homicidio Culposo, debido a que produjo la muerte de la paciente al utilizar el medicamento Misoprostol como inductor del parto, o sea, fuera de las indicaciones aprobadas. Indicó la Sala que (…) *dado el conocimiento que tenía del medicamento empleado, el cual, en nuestro país estaba en etapa de experimentación para uso ginecológico, pues su principal aplicación lo es en el campo gastroenterológico, tal y como se desprende de los elementos de prueba incorporados, tanto de índole pericial como documental. Resulta coincidente la prueba (…) en cuanto a que el Cytotec tenía primordialmente un uso diferente al ginecológico, que estaba en estudio y que no era utilizado por la CCSS, por ello, quien lo utilizara en obstetricia, lo hacía bajo su riesgo, el cual en este caso resultó mortal. (…) efectivamente conocía que el medicamento utilizado estaba en fase de estudio en Costa Rica y que la CCSS no lo utilizaba, pues como inductor del parto aplicaba el pitosil o la oxitocina*.[230]

Plantea la Sala que si el médico utilizó el medicamento lo hizo bajo su responsabilidad y se configuró el delito.

Cuando un paciente considera que tuvo un daño por el uso fuera de indicaciones de un medicamento, debe establecerse que el médico que lo recetó se desvió

[230] Sala Tercera de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 00791 - 2001. Expediente 97-000194-0395-PE. 20 de Agosto del 2001., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0034-230310 (2001).

de la práctica estándar. Esta situación plantea un problema importante porque la normalidad es que se prescriba el medicamento dentro de las indicaciones oficiales.[231]

Las restricciones a la promoción o educación de los profesionales frente a usos fuera de indicaciones dificultan establecer como otros están utilizando medicamentos fuera de las indicaciones aprobadas.[232] A medida que crece la evidencia publicada y validada por expertos sobre el uso fuera de indicaciones se desarrollan nuevos estándares en la práctica médica.[233]

Para ayudar a determinar si se cumplen los estándares de la práctica al recetar medicamentos para uso fuera de indicaciones, los médicos primero deben hacerse varias preguntas:[234]

> (1) ¿El fármaco nativo cuenta con la aprobación de la autoridad reguladora?
> (2) ¿Se ha sometido el uso fuera de indicaciones a una revisión sustancial por pares?
> (3) ¿Es el uso fuera de indicaciones médicamente necesario para el tratamiento?
> (4) ¿El uso del medicamento es no experimental?

---

[231] James B Riley y Aaron P Basilius, «Physicians' liability for off-label prescriptions», *Hematology & Oncology News & Issues* 6, n.º 5 (2007): 24-27.
[232] A. Helm, «Protecting Public Health from Outside the Physician's Office: A Century of FDA Regulation from Drug Safety Labeling to Off-Label Drug Promotion».
[233] Riley y Basilius, «Physicians' liability for off-label prescriptions».
[234] Riley y Basilius.

Para mitigar el riesgo de responsabilidad, los médicos siempre deben recetar medicamentos para usos no aprobados de “buena fe, en el mejor interés del paciente y sin intención fraudulenta”.[235]

El profesional que prescribe debe estar muy bien informado sobre el medicamento y basar su uso en fundamentos científicos firmes y en evidencia sólida. Además, debe estar al tanto de los efectos adversos que puedan ocurrir.

6.1.2. Responsabilidad en el despacho

En Costa Rica el farmacéutico es el profesional en salud responsable de realizar el despacho de recetas de medicamentos consecuencia de una valoración y diagnóstico del profesional en medicina. El farmacéutico debe corroborar que el medicamento prescrito sea el idóneo, esto conforme lo obliga la LGS en su artículo 56, el cual dispone que sólo los farmacéuticos podrán despachar recetas de medicamentos, y en todo caso están en la obligación de rechazar el despacho de toda receta que no se conforme a las exigencias científicas, legales y reglamentarias.

El inadecuado despacho de medicamentos podría generar responsabilidad penal si se genera un resultado dañoso para algún paciente. Cada etapa del acto de despacho requiere un análisis diferente, debe considerarse que es un acto complejo en el que siempre participan varios sujetos, al menos el profesional que prescribe y el que despacha.

En la práctica médica se parte de un principio de confianza, o sea, que el profesional sanitario debe confiar en el acto realizado previamente por otro

[235] Committee on Drugs, «Uses of Drugs Not Described in the Package Insert (Off-Label Uses)», *Pediatrics* 110, n.º 1 (1 de julio de 2002): 181-83, https://doi.org/10.1542/peds.110.1.181.

sanitario, a menos que existan errores muy evidentes, sin embargo, este principio de confianza tiene sus limitaciones.

En el momento que el profesional en farmacia analiza la receta prescrita, no debe desconfiar del diagnóstico médico, pero si debe desconfiar de la prescripción realizada. Es necesario que revise detalladamente todos los elementos que constituyen la receta, como la dosis, indicaciones, contraindicaciones, efectos adversos; todo según la información del registro sanitario.

La responsabilidad por el despacho de un medicamento es compartida por el profesional en farmacia junto con el médico, tal como lo señaló el Tribunal Superior Penal de Pérez Zeledón.[236] Refiriéndose a la conducta del profesional en farmacia indicó que la coimputada estaba en la obligación de rechazar el despacho de la receta, por cuanto no era conforme a las exigencias científicas. Reprocha el Tribunal que no tomó las previsiones de analizar adecuadamente la prescripción pesar de que es una labor propia del farmacéutico ya que tiene la obligación y la autoridad profesional para impedir que se despache la receta en la farmacia.

En el caso de resultar un daño para un paciente, la responsabilidad recae en ambos profesionales, a pesar de ser el profesional farmacéutico quien autoriza el despacho de un medicamento mal prescrito, debido a que quien se refugia en el principio de confianza para su defensa debe actuar con prudencia todo el tiempo. Lo anterior, también es sujeto de análisis del Tribunal en el caso supra citado, sobre lo cual indicó que existió coauditoría, es decir, la culpa es compartida.

[236] Tribunal Superior Pendal de Pérez Zeledón, Sentencia 00087-1985. 4 de junio de 1985. (4 de junio de 1985).

En este caso el Tribunal determinó que el médico tratante actuó con impericia y el profesional en farmacia con negligencia. Al respecto el tribunal indicó que el artículo 56 de la LGS dispone que los farmacéuticos está en la obligación de rechazar el despacho de toda receta que no se conforme a las exigencias científicas y reglamentarias, de modo que no se está exigiendo a la imputada una cuota excesiva de responsabilidad como se afirma en el recurso, sino una elemental prudencia y cuidado a la hora de despachar recetas.

Por lo tanto, en el acto de despacho de medicamentos, no se parte del supuesto de que el prescriptor seleccionó el medicamento correcto, en la dosis y frecuencia correcta y que el tratamiento no tiene interacciones medicamentosas con otros fármacos utilizados por el paciente, esto no permitiría una revisión técnico-científica de la receta y eliminaría el sentido de que exista un profesional que garantice que el paciente tenga doble seguridad que va a recibir el tratamiento adecuado para el alivio de sus afecciones.[237]

La responsabilidad compartida que existe entre los profesionales necesariamente implica cuestionar la prescripción de medicamentos para usos fuera de indicaciones aprobadas. El profesional en farmacia debe realizar las diligencias necesarias para garantizar que la evidencia y las condiciones de prescripción son las idóneas en procura de la seguridad el paciente.

[237] Para un mayor detalle en el análisis de esta situación consultar Arias Mora, Freddy; Luna Solano, Vivian. Responsabilidad penal del farmacéutico en el despacho de medicamentos. Cad. Ibero-Amer. Dir. Sanit. 2014. (3): 3. Pp. 33-49. ISSN: 2358-1824

6.1.3. Responsabilidad por la promoción de indicaciones no aprobadas

En Costa Rica la propaganda o publicidad de medicamentos sin autorización o fuera de la autorización otorgada por el Ministerio de Salud está prohibida, así lo dispone la LGS en su artículo 260, inciso b).[238]

La sanción asociada a la publicidad o propaganda engañosa está contenida en el Libro III, Título I, Capítulo II de la LGS, denominado "De las contravenciones contra la salud", en el artículo 382, el cual dispone que será reprimido de veinte a sesenta días multa el que hiciere publicidad o propaganda engañosa o ambigua que pueda ser perjudicial para la salud de las personas o que pueda inducir a error al público en asuntos relativos a la conservación o recuperación de la salud, a menos que el hecho constituya delito.

Las disposiciones del Ministerio de Salud respecto a la publicidad de medicamentos están en el Reglamento para la autorización y control sanitario de la publicidad de productos de interés sanitario N.º 36868-S.[239] Este reglamento rige para todo tipo de publicidad de productos de interés sanitario que se divulgue o transmita en el territorio nacional, con excepción del material publicitario utilizado por profesionales de la salud en visita médica, y para la capacitación dirigida a profesionales de la salud.

La LGS establece la imposibilidad de realizar publicidad de medicamentos en indicaciones diferentes a las aprobadas. Este reglamento puntualiza respecto de la publicidad dirigida al público, de medicamentos de venta libre o de prescripción.

---

[238] ARTICULO 260.- b) La calidad, potencia o eficacia curativa de medicamentos o la calidad nutritiva de alimentos de uso común o médico, sin la debida autorización o en disconformidad a la autorización obtenida o aduciendo encuestas o informes de autoridades o de centros de investigación falsos.

[239] Poder Ejecutivo, Reglamento para la autorización y control sanitario de la publicidad de productos de interés sanitario.

El artículo 18. e) del reglamento indica que la publicidad de medicamentos de venta libre no deberá hacer uso de declaraciones o testimonios de usuarios del producto que no coincidan con las indicaciones aprobadas en el registro del medicamento.

Así mismo, el artículo 19. b) indica que la publicidad de medicamentos no declarados como de venta libre, que esté dirigida al público en general, se limitará a señalar las indicaciones, y características atribuibles al producto aprobadas por el Ministerio.

Este artículo además señala que se podrá ampliar la información únicamente en medios especializados, dirigidos exclusivamente a profesionales de la salud involucrados en la prescripción y dispensación. Dicha ampliación de información deberá limitarse a lo aprobado por el registro sanitario del medicamento de que se trate.

De la lectura simple de la normativa nacional es claro que la promoción o publicidad de medicamentos no registrados, fuera de indicaciones o para uso compasivo está prohibida.

En el caso de Europa, la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001,[240] por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, no prohíbe expresamente la publicidad de medicamentos fuera de indicaciones, a pesar de esto algunos países como Alemania o España han regulado esta materia.

[240] Parlamento Europeo y el Consejo, Reglamento 2001/83/EC del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a los productos medicinales para uso humano.

En Alemania, la Ley de Publicidad de Medicamentos (*Heilmittelwerbegesetz*, HWG),[241] en el segundo inciso del § 3ª, dispone que no se permite la publicidad de medicamentos sujetos a la obligación de autorización que no estén autorizados por la normativa farmacéutica o no se consideren autorizados. La oración 1 también se aplica si la publicidad se refiere a áreas de aplicación o formas de dosificación que no están cubiertas por la aprobación.[242]

No es posible entonces la publicidad de medicamentos fuera de indicaciones aprobadas. Igual sucede en el caso de España. El Real Decreto 1015/2009,[243] de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, en el artículo 16.b establece que el titular de la autorización de comercialización de un medicamento está obligado a "no realizar promoción del uso del medicamento en condiciones diferentes a las autorizadas, ni distribuir ningún tipo de material que, de forma indirecta, pudiera estimular su uso".

En EEUU la promoción por parte de la industria farmacéutica del uso *off label* de medicamentos es, en general, ilegal, de ahí que se establezcan diversas sanciones contra dicha actividad, y ello con independencia de que tal uso forme parte de la práctica clínica de los médicos.[244]

---

[241] «Ley de publicidad médica en la versión publicada el 19 de octubre de 1994 (BGBl. I p. 3068), que fue modificada por última vez por el artículo 6 de la ley de 27 de septiembre de 2021 (BGBl. I p. 4530)» (1994), https://www.gesetze-im-internet.de/heilmwerbg/BJNR006049965.html.

[242] Unzulässig ist eine Werbung für Arzneimittel, die der Pflicht zur Zulassung unterliegen und die nicht nach den arzneimittelrechtlichen Vorschriften zugelassen sind oder als zugelassen gelten. Satz 1 findet auch Anwendung, wenn sich die Werbung auf Anwendungsgebiete oder Darreichungsformen bezieht, die nicht von der Zulassung erfasst sind.

[243] Ministerio de Sanidad y Política Social, Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

[244] Joseph J. Leghorn, Elizabeth Brophy, y Peter V. Rother, «The First Amendment and FDA Restrictions on Off-Label Uses: The Call for a New Approach», *Food and Drug Law Journal* 63, n.º 2 (2008): 391-406.

Uno de los casos más relevantes de responsabilidad por el uso *off label* es la sentencia United States ex rel. Franklin v. Parke-Davis.[245] El caso se refiere a una demanda interpuesta por un exempleado denunciando la promoción de un producto (Neurontin) en prescripciones *off label*. El fármaco fue autorizado por la FDA para el control de la epilepsia, sin embargo, fue promovido para otros usos (alivio del dolor, trastorno de déficit de atención y trastorno bipolar), sin que hubiera evidencia científica para tales indicaciones. Esta promoción generó un importante aumento de las ventas por parte de la compañía. El caso finalizó con un acuerdo en el que la empresa farmacéutica paga una multa penal de $240 millones y una reparación civil de $83,6 millones al gobierno federal y $106,4 millones a los Estados de la Unión concernidos.[246]

En general este tipo de acuerdos por una inadecuada publicidad es frecuente. Ha sucedido con empresas como Glaxo Smithkline,[247]Abbott y AbbVie Inc,[248] Janssen Pharmaceuticals,[249] entre otros.

En el año 2005, un visitador médico de apellido Caronia, de la empresa Jazz Pharmaceuticals, Inc, trabajaba promoviendo el oxibato de sodio (Xyrem), un depresor del sistema nervioso central, que había sido aprobado por la FDA para tratar la narcolepsia. Con el conocimiento y aprobación de la empresa

---

[245] US Ex Rel. Franklin v. Parke-Davis, 147 F. Supp. 2d 39 (D. Mass. 2001), No. 96-CV-11651-PBS (U.S. District Court for the District of Massachusetts 25 de junio de 2001).
[246] Michael A. Steinman et al., «Narrative Review: The Promotion of Gabapentin: An Analysis of Internal Industry Documents», *Annals of Internal Medicine* 145, n.º 4 (15 de agosto de 2006): 284-93, https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00008.
[247] Departamento de Justicia de los Estados Unidos, «Settlement Agreement GlaxoSmithKline (GSK)», 2 de julio de 2012, https://www.justice.gov/civil/file/us_v._glaxo_smith/download.
[248] *United States ex rel. Amy Bergman, et al. v. Abbott Laboratories, Civil Action No. 2:09-cv-04264999 (E.D. Pa., No. 2:09-cv-04264999 (Tribunal de distritito para el distrito este de Pennsylvania de los Estados Unidos 26 de octubre de 2018).*
[249] *United States of America v. Janssen Pharmaceuticals, Inc. (Tribunal de distritito para el distrito este de Pennsylvania de los Estados Unidos 2013).*

farmacéutica, la cual se declaró culpable y pagó 30 millones de dólares.[250] Caronia también fue declarado culpable y condenado.[251]

Caronia apeló la sentencia, argumentando que había sido procesado por su discurso, violando sus derechos de la Primera Enmienda. La corte de apelación determinó que la restricción de la promoción fuera de la etiqueta no promueve directamente el interés del gobierno en reducir el uso inseguro de medicamentos porque bloquea "paternalistamente" el "flujo libre de información" que podría mejorar las decisiones de prescripción de un médico fuera de las indicaciones aprobadas, ya que es el médico, no el gobierno quien debe determinar qué información es útil.

El tribunal sostuvo que limitar la promoción fuera de indicaciones es una intervención demasiado amplia, porque el gobierno podría lograr su objetivo sin inhibir el discurso. Algunas opciones incluían educar a médicos y pacientes “en la diferenciación entre promoción engañosa y falsa, exageraciones y publicidad veraz o información no engañosa, agregando descargos de responsabilidad a los usos no indicados en la etiqueta, limitando la cantidad de recetas fuera de indicaciones que un médico puede escribir y recordando a los médicos que podrían ser demandados por negligencia si los medicamentos prescritos fuera de indicaciones generaban resultados adversos.

Es claro que esta sentencia otorga una confianza judicial sustancial en la capacidad de los médicos y consumidores para clasificar las afirmaciones de marketing y tomar decisiones acertadas por su cuenta. Pero no es “paternalista”

---

[250] Jazz Pharmaceuticals, Inc. Agrees to Pay $20 Million to Resolve Criminal and Civil Allegations in «Off-label» Marketing Investigation (Fiscalía de los Estados Unidos del Distrito Este de Nueva York 13 de julio de 2007).
[251] United States v Caronia, No. 09-5006-cr (2nd Cir, 2012)., No. 09-5006-cr (Fiscalía de los Estados Unidos del Distrito Este de Nueva York 2 de diciembre de 2010).

reconocer los obstáculos que impiden que los médicos lo hagan cuando se trata de prescripciones *off label*.

Kesselheim,[252] critica esta decisión en la revista *Journal of the American Medical Association*, e indica que la aprobación de la FDA involucra a numerosos científicos altamente calificados que revisan una gran cantidad de datos durante meses. No es posible que los prescriptores individuales realicen la misma evaluación rigurosa, incluso si tales datos están disponibles para ellos (que a menudo no lo están) o esperar que las presentaciones de los representantes de ventas satisfagan efectivamente esta necesidad. La regulación de la FDA sobre la promoción fuera de las indicaciones aprobadas protege al público de las empresas que inundan a los médicos con hallazgos de estudios que pueden no ser completamente falsos, pero que no son confiables porque se basan en un diseño de estudio defectuoso o carecen del contexto adecuado.

6.2. Responsabilidad civil

La responsabilidad civil se basa en la obligación de que quien provoca daños o perjuicios a los demás, debe resarcirlo con su peculio. Dispone el artículo 1045 del CC[253] costarricense, que *todo aquel que, por dolo, falta, negligencia o imprudencia, causa a otro un daño, está obligado a repararlo junto con los perjuicios.*

---

[252] Aaron S. Kesselheim, Michelle M. Mello, y Jerry Avorn, «FDA regulation of off-label drug promotion under attack», *Journal of the American Medical Association* 309, n.º 5 (2013): 445-46, https://doi.org/10.1001/jama.2012.207972; B. Roehr, «Free Speech Rights Outweigh Restrictions on Promoting Drugs off Label, Court Rules», *BMJ* 345, n.º 1 (6 de diciembre de 2012): e8324, https://doi.org/doi.org/10.1136/bmj.e8324.

[253] Asamblea Legislativa, «Código Civil. Ley Nº 63.», Pub. L. No. Ley Nº 63 (1888), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=15437.

Se destaca la presencia de dos elementos para formular la responsabilidad: a) un comportamiento que genere un daño culpable o un daño originario de un posible riesgo, ligado por un nexo de causalidad con b) un perjuicio de intereses jurídicamente relevantes.

El daño es el elemento necesario y configurador del supuesto de la responsabilidad extracontractual, independientemente de si es responsabilidad objetiva o subjetiva. Para que el resarcimiento sea viable, además del acto ilícito, este debe provocar una lesión a la esfera jurídica ajena, y se debe dar pruebas de la lesión causada.

En la doctrina relacionada con la responsabilidad civil se analiza ampliamente la responsabilidad por medicamentos defectuosos, los cuales generan daños a las personas a las cuales se les administra.[254] Además, se plantea que es necesario diferenciar cuándo el daño es originado por el producto o el servicio.

El presente análisis se asumirá que el medicamento no es defectuoso en su formulación o calidad, sino que es utilizado en condiciones diferentes a las aprobadas en el país.

6.2.1. La responsabilidad objetiva por el uso de medicamentos

Si existe una actividad o conducta que configura un riesgo, la responsabilidad será imputada a quien lo crea. No se busca una causalidad eficiente directa, y tampoco se requiere establecer un nexo de intención con culpabilidad, pues, independientemente de esto, el riesgo existe y el titular debe responder al respecto. Por lo tanto, es una responsabilidad sin culpa, pero con causa.

[254] Gallardo Castillo y Cruz Blanca, *La Responsabilidad Jurídico-Sanitaria*.

En la sociedad actual las actividades creadoras del peligro son permitidas, pero obligan al resarcimiento de los daños que derivan. Esta noción de riesgo reemplaza la culpa y la antijuricidad. Por lo cual, el criterio de imputación de la culpabilidad en la responsabilidad objetiva no sería la culpa, sino la conducta creadora del riesgo.

Como se estima injusto que otros sujetos padezcan lesiones de sus intereses, se le obliga al creador a asumir sus consecuencias. El artículo 1048 del CC regula la responsabilidad objetiva en el ordenamiento jurídico .

La Sala Primera de la Corte[255] resolvió el caso de una persona con tuberculosis a la cual se le administraron antibióticos que le causaron un síndrome denominado Stevens Johnson y perdió la vista. Consideró la Sala que la institución hospitalaria utilizó los medicamentos y los tratamientos adecuados y que científicamente se recomiendan para tratar la tuberculosis que padecía el paciente. Siguiendo pautas universales respecto a lo poco práctico y oneroso de realizar pruebas previas de susceptibilidad a los medicamentos prescritos, con miras a determinar la probabilidad de que un paciente genere el mencionado síndrome, de hecho asume las consecuencias pecuniarias indemnizatorias, para la hipótesis de que algún enfermo tratado desarrolle dicho síndrome, con las consecuencias nefastas que acarrea.

Ciertamente, si en ningún centro hospitalario del mundo se practican los exámenes para determinar la probabilidad de sufrimiento del Síndrome Stevens Johnson, a todas las personas que sufren cualquier enfermedad que requiera del tratamiento con sulfas, antibióticos, hipnóticos, tranquilizantes, o analgésicos

[255] Sala Primera de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 00007 - 1995. Expediente 95-000007-0004-CA. 13 de Enero del 1995., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0034-162441 (1995).

anti-inflamatorios, que son el tipo de medicamentos que pueden generar tal síndrome, se debe a la poca frecuencia de dicho mal y lo oneroso que resultaría hacer tales exámenes a todos los pacientes a quienes se les prescribirían dichos medicamentos, que serían la inmensa mayoría, y a la naturaleza y poca confiabilidad que presentan los resultados de tales exámenes, puesto que, hay pacientes que desarrollan el mal, aunque el resultado de la prueba haya sido negativo; y en otros casos desarrollan el mal aun cuando en ocasiones anteriores hayan sido tratados con los mismos medicamentos.

Señaló la Sala que esta actuación implica que para las instituciones hospitalarias es preferible indemnizar a los eventuales pacientes que desarrollen el relacionado síndrome, como consecuencia de un tratamiento recibido por ser menos oneroso y frecuente, que convertir en rutina, como se hace cuando se recibe el antibiótico penicilina, el examen previo de la eventual reacción anafiláctica, con miras a prevenir el poco frecuente síndrome de Stevens Johnson. Además, al paciente no se le advierte acerca del riesgo de contraer tal padecimiento, para que pueda disponer acerca del examen previo de susceptibilidad.

Lo anterior encuentra fundamento en la realidad de las cosas y en el principio de normalidad, pues quienes acuden a los centros hospitalarios en busca de atención médica adecuada no esperan ni merecen sufrir consecuencias negativas en su salud, a causa de tratamientos con medicamentos prescritos, porque están en su derecho a esperar resultados positivos.

Efectivamente, conforme a la realidad imperante y a lo que usualmente acontece, quienes reciben tratamiento médico-hospitalario en la inmensa mayoría de los casos ven mejorada su salud, y descartan el que los tratamientos y

medicamentos prescritos los vayan a desmejorar. La Sala confirmó el fallo y condenó al centro de salud al pago de daños y perjuicios.

La responsabilidad objetiva establece una obligación de resarcimiento a quien, para beneficio propio, crea una fuente de daños y expone los bienes de terceros al peligro. En casos donde se demuestre que el motivo del perjuicio fue por fuerza mayor o por la propia falta de diligencia del lesionado, la indemnización no aplicaría.

El régimen de responsabilidad del productor, el proveedor y el comerciante por los perjuicios que pueda causar un medicamento distribuido al público está contenida en la Ley de Promoción de la Competencia y Defensa Efectiva del Consumidor. En su artículo 35 se indica que sólo se libera quien demuestre que ha sido ajeno al daño.[256]

Nótese que la carga de la prueba en estos casos le corresponde al productor, en el caso de medicamentos, le corresponde al laboratorio fabricante demostrar que fue ajeno al daño ocasionado. El análisis de esa ajenidad al daño plantea algunas dificultades, especialmente relacionadas con la previsibilidad del daño que pueda generar los medicamentos.

Conviene esbozar el régimen de responsabilidad que opera en Europa, donde se promulgó la Directiva 85/374/CEE del Consejo, de 25 de julio de 1985, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados Miembros en materia de responsabilidad por los daños causados

[256] Artículo 35.- Régimen de responsabilidad. El productor, el proveedor y el comerciante deben responder concurrente e independientemente de la existencia de culpa, si el consumidor resulta perjudicado por razón del bien o el servicio, de informaciones inadecuadas o insuficientes sobre ellos o de su utilización y riesgos. Sólo se libera quien demuestre que ha sido ajeno al daño.

por productos defectuosos.[257] El artículo 7.e) de la Directiva 85/374 señala que el productor no será responsable si prueba que: en el momento en que el producto fue puesto en circulación, el estado de los conocimientos científicos y técnicos no permitía descubrir la existencia del defecto. El artículo 15.1.b) de esta Directiva permite a los Estados miembros "mantener o, sin perjuicio del procedimiento señalado en el apartado 2 del presente artículo, disponer en su legislación que el productor sea responsable incluso si demostrara que, en el momento en que él puso el producto en circulación, el estado de los conocimientos técnicos y científicos no permitía detectar la existencia del defecto".

En el caso de España la Directiva se incluyó en la "Ley General para la Defensa de los Consumidores y Usuarios",[258] la cual en su artículo 140, Apartado 1, letra e) señala que: *El productor no será responsable si prueba que el estado de los conocimientos científicos y técnicos existentes en el momento de la puesta en circulación no permitía apreciar la existencia del defecto*. Pero en este mismo artículo dispone que: *En el caso de medicamentos, alimentos o productos alimentarios destinados al consumo humano, los sujetos responsables, de acuerdo con este capítulo, no podrán invocar la causa de exoneración del apartado 1, letra e)*.

Nótese que, en el caso de la normativa española, en concordancia con la Directriz Europea, expresamente plantea que en el caso de medicamentos los

---

[257] Directiva del Consejo, «Directiva 85/374/CEE del Consejo, de 25 de julio de 1985, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados Miembros en materia de responsabilidad por los daños causados por productos defectuosos», Pub. L. No. Directiva 85/374/CEE (1985), https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/b21bef4e-b528-49e2-a0f9-142dc503969a/language-es.

[258] «Real Decreto Legislativo 1/2007, de 16 de noviembre, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley General para la Defensa de los Consumidores y Usuarios y otras leyes complementarias», Pub. L. No. BOE-A-2007-20555 (2007), https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2007-20555#top.

sujetos responsables no podrán invocar la causa de exoneración probando que el estado de los conocimientos científicos y técnicos existentes en el momento de la puesta en circulación no permitía apreciar la existencia del defecto.

La ley española no hace diferencia entre el sector privado o la administración pública, no existe razón para que la administración pública sea exonerada por "riesgos del desarrollo".[259]

La doctrina más calificada considera que la Administración Pública debe responder de los riesgos de desarrollo de los medicamentos.[260]

Respecto del régimen de responsabilidad objetivo, el uso de un medicamento que genere un efecto adverso puede plantear diversos escenarios que implican la obligación de reparar los daños por parte del laboratorio farmacéutico:

a) Que el medicamento se esté utilizando en una indicación y modo de uso aprobado y que el efecto adverso o indeseado haya sido declarado en la monografía por parte del laboratorio fabricante.

b) Que el medicamento se esté utilizando en una indicación y modo de uso aprobado y que el efecto adverso o indeseado NO haya sido declarado en la monografía por parte del laboratorio fabricante.

---

[259] Gallardo Castillo y Cruz Blanca, *La Responsabilidad Jurídico-Sanitaria*.

[260] Sardinero García, «La responsabilidad patrimonial de las administraciones públicas relacionada con su intervención sobre los medicamentos», en *Tratado de Derecho Farmacéutico*, 1.ª ed. (España: Aranzadi, 2017), 1133-80; Santasusana y Fernández, *Tratado de Derecho Farmacéutico*.

c) Que el medicamento NO se esté utilizando en una indicación y modo de uso aprobado y que el efecto adverso o indeseado NO haya sido declarado en la monografía por parte del laboratorio fabricante.

En el supuesto a), la valoración entre el riesgo de que ocurran efectos adversos y la eficacia del medicamento puede ser analizada en cada caso concreto por parte del profesional en medicina y en farmacia que administran el medicamento. No sería razonable extender la responsabilidad hasta el fabricante por los daños causados por el uso conforme con la autorización dada por la autoridad sanitaria.

El profesional en este caso actúa con base en la evidencia científica y apegado a lo aprobado en el registro sanitario. Los daños que se produzcan se enmarcan en el riesgo normal del uso de los medicamentos.

En el supuesto b) no es posible realizar una adecuada valoración entre el riesgo y el beneficio debido a que la frecuencia, gravedad de efectos adversos o indeseados es superior a lo dicho por el fabricante o si, por otro lado, la eficacia no es la descrita en la monografía. Esta falta de información no permite realizar una adecuada valoración del riesgo y del beneficio asociado al uso del medicamento, por lo cual, no es posible responsabilizar al profesional sanitario, sino que es responsabilidad del fabricante.

En el supuesto c) tampoco es posible realizar una completa valoración entre el riesgo y el beneficio, sin embargo, este uso no cuenta con el aval del laboratorio fabricante ni de la autoridad sanitaria, por lo cual, no es posible extender la responsabilidad al fabricante.

6.2.3. La obligación de informar

La necesidad de un consentimiento informado en la práctica clínica está contenida en la normativa costarricense en la ley de Derechos y deberes de las

personas usuarias de los servicios de salud públicos y privados, Ley 8239.[261] Esta ley establece en el artículo 2 c), como un derecho recibir la información necesaria y, con base en ella, brindar o no su autorización para que les administren un determinado procedimiento o tratamiento médico.

Este derecho implica que la persona debe autorizar la realización de procedimientos médicos como los métodos quirúrgicos o la aplicación de radioterapia, pero también abarca la administración de medicamentos de cualquier clase, tal como antineoplásicos o analgésicos.

En el ámbito público de la seguridad social, existe el Reglamento del consentimiento informado en la práctica asistencial en la CCSS, que es de uso obligatorio en todos los centros asistenciales que presten servicios de salud por cuenta de la Caja. Este reglamento plantea que el consentimiento informado es un proceso de comunicación que permite a la persona usuaria tomar decisiones libres y voluntarias con respecto a la realización de un procedimiento clínico recomendado por el profesional de salud.

El proceso de consentimiento se debe realizar de forma oral o por medios alternativos de comunicación cuando corresponda, de manera adecuada a la capacidad de comprensión de la persona usuaria, su representante legal o persona autorizada por esta, en todo procedimiento clínico.

Un aspecto básico es que el profesional de salud debe dejar constancia escrita, en el expediente de salud o registro respectivo, de que se cumplió con este proceso, de manera previa a la realización de un procedimiento clínico específico

[261] Asamblea Legislativa, «Derechos y deberes de las personas usuarias de los servicios de salud públicos y privados Nº 8239», Pub. L. No. Nº 8239 (2002), http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=48278&nValor3=51401&strTipM=TC.

que supone riesgos o inconvenientes de evidente repercusión negativa para la salud.

El reglamento dispone de un formulario denominado “Consentimiento Informado”, el cual, según el artículo 12 debe ser utilizado en los siguientes procedimientos clínicos:

I. Intervenciones quirúrgicas.
II. Procedimientos que suponen riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud de la persona usuaria.
III. Procedimientos que la ley establezca.

En estos supuestos no se incluye explícitamente el caso de los medicamentos, a pesar de que la jurisprudencia de la Sala Constitucional ha desarrollado algunos puntos que aclaran la necesidad de realizar un proceso de consentimiento informado para la prescripción de un determinado medicamento. Reiteradamente se ha condenado a la Caja por el irrespeto de este derecho.

En la sentencia No. 015485-2013 el Tribunal Constitucional tuvo por demostrado que a un grupo de pacientes menores de edad se les sustituyó un medicamento original por uno genérico y no se les garantizó a los padres o representantes legales el derecho fundamental al consentimiento informado.

En la resolución N.º 03522 – 2014,[262] la Sala Constitucional atendió una gestión que realizó el CCF de la CCSS, a fin de que se revirtiera lo dispuesto en las

[262] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 03522 - 2014. Expediente 13-008800-0007-CO. 14 de Marzo del 2014., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-605062 (2014).

Sentencias No. 15485-2013[263] de las 14:45 hrs. de 26 de noviembre de 2013 y 386-2014[264] de las 16:20 hrs. de 14 de enero de 2014. Específicamente, solicita que se reconsidere lo dispuesto en la parte dispositiva del Voto No. 15485-2013, tocante a la toma de medidas inmediatas para que se garantice el derecho fundamental al consentimiento informado a todas aquellas personas a quienes les sea variado un medicamento original por uno genérico. Asimismo, requiere la autoridad recurrida que esa misma actuación proceda con respecto a lo señalado en el Voto No. 386-2014,[265] a través del cual se indicó lo siguiente: *"(…) El Pleno de la Sala Constitucional decidió que la orden en cuestión debía tener una eficacia GENERAL y no relativa, tal y como se pretende. Así las cosas, dicha orden fue emitida a fin de que se le aplicara a TODAS las personas que, en adelante -sea, para casos futuros-, les sea variado un medicamento original por uno genérico. Esto, evidentemente, incluye no sólo a los tutelados (en caso que a posteriori les deba ser variado, nuevamente, un fármaco bajo esas condiciones), sino, también, a todos aquellos pacientes que se lleguen a encontrar en una situación* similar (…)".

Señaló el CCF de la CCSS que la posición debe de ser revertida, que garantizar un consentimiento informado para todas las personas a quienes les sea variado un medicamento original por uno genérico conlleva a las siguientes situaciones:

1) Se deberán de utilizar muchos formularios específicos y testigos y, a su vez, se invertirá mucho tiempo al momento en que se deban variar medicamentos consumidos por una gran cantidad de pacientes;

[263] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 15485 - 2013. Expediente 13-008800-0007-CO. 26 de Noviembre del 2013., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-674857 (2013).
[264] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 00368 - 2014. Expediente 14-000307-0007-CO. 14 de Enero del 2014., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-596358 (2014).
[265] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-596358.

2) no se sabría como actuar ante el caso que el paciente indique que no desea cambiar de fármaco y, por el contrario, quiere continuar consumiendo el medicamento original;

3) lo anterior podría interpretarse como una especie de obligación para la Caja de continuar brindando el fármaco original a pesar que ya no se encuentre disponible;

4) si el medicamento que desea el paciente no está disponible, eso podría conllevar a que sufra un deterioro en su salud o bien, la muerte, con lo cual no se sabría quién asumiría la responsabilidad ante tal eventualidad;

5) no se sabría, tampoco, quien asumiría la responsabilidad en caso que el paciente con el medicamento innovador u original presente una reacción adversa y, mediante el consentimiento informado, señale que desea continuar con el mismo;

6) se dejaría sin efecto la política de medicamentos esenciales vigente en la institución, obligando a ésta última, prácticamente, a adquirir, únicamente, fármacos innovadores, lo cual, a su vez, impediría que las farmacéuticas compitan en igualdad de condiciones;

7) se estaría compeliendo a la Caja a adquirir los productos a precios más elevados, lo cual podría llevar, a corto o mediano plazo, a una crisis económica importante;

8) la industria farmacéutica de medicamentos originales desatará toda una serie de estrategias dirigidas a los médicos y pacientes con el fin de generar sesgos fundamentados en conceptos pseudocientíficos que conllevarán a desacreditar los fármacos genéricos, de modo tal que ninguno de los dos aceptará el cambio del mismo principio activo;

9) se dará gran poder a las asociaciones de pacientes, quienes, incluso, desde ahora, están impulsando el no cambio de principios activos y el consecuente uso exclusivo de medicamentos originales;

10) se excede lo establecido en materia de propiedad intelectual, ya que, se asume y determina una potencial libre prescripción médica conducida a los medicamentos originales y a una decisión de los pacientes de no aceptar principios activos proveniente de fuentes múltiples de producción y

11) se establece, sin elementos científicos-técnicos de alto valor, una disposición monopólica en contra de la legislación del país, del Ministerio de Salud, de la política de medicamentos de la Caja Costarricense de Seguro Social y de las recomendaciones de organismos internacionales como lo es la Organización Mundial de la Salud.

El Tribunal Constitucional rechazó los alegatos del CCF considerando que no cabe recurso alguno contra sentencias, autos o providencias dictadas por esta jurisdicción, por otra parte, consideró el Tribunal Constitucional que no tiene competencia para pronunciarse, en ese momento procesal, con respecto a los alegatos formulados por la autoridad recurrida, en el tanto éstos últimos no fueron objeto de discusión o análisis en el voto principal cuestionado. Dichos temas, son claramente propios de la gestión interna de la CCSS, la que, consecuentemente, deberá de tomar las medidas pertinentes para hacerles frente.

En Resolución N.º 13750 - 2015[266] la Sala Constitucional resolvió el caso de una paciente trasplantada de hígado a la cual se le administraba el medicamento tacrolimus original, sin embargo, la CCSS le cambió el medicamento a otro que no es equivalente terapéutico. Se indicó en el recurso que no se le brindó la información necesaria para suscribir el supuesto consentimiento, dado que, no

[266] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 13750 - 2015. Expediente 15-010113-0007-CO. 01 de Setiembre del 2015., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-648360 (2015).

se explicaron en detalle las consecuencias del cambio de tratamiento. En este caso la Sala indicó que no se acreditó que el requerimiento mencionado haya sido obviado por la Caja, dado que, a la paciente al entregarle el medicamento genérico sí se le entregó la correspondiente fórmula del consentimiento informado, en la cual, se le anunció el cambio de laboratorio fabricante del medicamento, se le detalló el procedimiento de cambio del tratamiento, la provocación de efectos secundarios, el procedimiento de rechazo del órgano, los signos y síntomas de un posible rechazo y los efectos secundarios más comunes.

En la Resolución N.º 00683 - 2016,[267] la Sala Constitucional resolvió el caso de una paciente trasplantada de hígado a la cual se le administraba el medicamento tacrolimus original. Sin embargo, la CCSS le cambió el medicamento a otro que no es equivalente terapéutico. El tribunal condenó a la institución por este cambio y ordenó que se diera el medicamento original y reiteró que se deben adoptar las medidas que sean necesarias a fin de garantizar el ejercicio del derecho fundamental al consentimiento informado a aquellas personas -o bien a sus padres o representantes legales-, a quienes, en adelante, les sea variado un medicamento original por uno genérico y abstenerse de incurrir en las conductas que dieron mérito para acoger el amparo.

En la resolución N.º 12140 – 2017,[268] se planteó el caso de una paciente con un trasplante de hígado. Señala que tomaba el medicamento Everolimus y fue cambiado por Tacrolimus. No obstante, este último le causó náuseas, agruras, dolor, pérdida del apetito y del cabello. Acusa que la autoridad recurrida, no

[267] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 00683 - 2016. Expediente 15-018608-0007-CO. 19 de Enero del 2016., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-657475 (2016).
[268] Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 12140 - 2017. Expediente 17-008507-0007-CO. 01 de Agosto del 2017., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-718973 (2017).

cumplió el proceso de fármacovigilancia, debido a que, les indicó a las autoridades estos síntomas y estas se mostraron reticentes en modificarlo, a pesar de que es de vital importancia para la aceptación del órgano por su cuerpo. Alega que este cambio se llevó a cabo sin brindar explicación alguna. Agrega que en la farmacia firmó un consentimiento informado, en el que no tenía otra opción que aceptar, pues, no se le hubiera brindado ningún otro medicamento. En este caso el tribunal declaró con lugar el recurso y se obligó a la Caja a brindar el medicamento Everolimus a la paciente.

Es claro que existe una obligación de informar respecto del uso de medicamentos en condiciones normales, tal como ha establecido la jurisprudencia nacional. Esta obligación de informar al paciente y obtener su consentimiento es más importante en el caso de la administración de medicamentos en condiciones especiales.

La Sala Primera de la Corte Suprema de Justicia, emitió la sentencia Nº 01102 – 2010[269] que condenó a la CCSS por la falta de consentimiento informado. Para resolver el caso, se basó en la jurisprudencia de la Sala Constitucional, la cual ha desarrollado ampliamente la importancia del consentimiento informado en la práctica clínica. En esta sentencia señaló que toda persona usuaria de los servicios de salud públicos o privados, tiene derecho a que se le informe en detalle de su padecimiento, posibles tratamientos o intervenciones quirúrgicas a aplicar y sus riesgos. Lo anterior, con el propósito de procurar su anuencia.

El paciente debe tener la capacidad de decisión y tener la opción de renunciar al tratamiento, es necesario que en el caso de la prescripción fuera de indicaciones

[269] Sala Primera de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 01102 - 2010. Expediente 03-000823-0163-CA. 14 de Setiembre del 2010., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0034-491775 (2010).

se realice con un claro consentimiento del paciente y conociendo las condiciones en las que será administrado.

6.3. Responsabilidad de la administración pública

La CCSS fue creada por el artículo 73 de la Constitución Política del Costa Rica, el cual además le otorga el grado de autonomía. Dispuso este artículo que se establecen los seguros sociales en beneficio de los trabajadores manuales e intelectuales, regulados por el sistema de contribución forzosa del Estado, patronos y trabajadores, a fin de proteger a éstos contra los riesgos de enfermedad, invalidez, maternidad, vejez, muerte y demás contingencias que la ley determine. La administración y el gobierno de los seguros sociales estarán a cargo de una institución autónoma, denominada CCSS.

La CCSS es la institución encargada de brindar la atención médica a toda la población costarricense, tiene a su cargo todos los niveles de atención, que incluyen hospitales, áreas de salud y sitios de atención primaria.

Al formar parte de la administración pública le aplica el régimen de responsabilidad establecido en el Título Sétimo del Libro Primero de la LGAP.[270] El artículo 190 de esta ley dispone que la administración debe responder por los daños que cause su funcionamiento legítimo o ilegítimo, normal o anormal.[271]

---

[270] Asamblea Legislativa, Ley General de la Administración Pública. N° 6227.

[271] Artículo 190.- 1. La Administración responderá por todos los daños que cause su funcionamiento legítimo o ilegítimo, normal o anormal, salvo fuerza mayor, culpa de la víctima o hecho de un tercero. 2. La Administración será responsable de conformidad con este artículo, aún cuando no pueda serlo en virtud de las secciones siguientes de este Capítulo, pero la responsabilidad por acto lícito o funcionamiento normal se dará únicamente según los términos de la Sección Tercera siguiente.

La formulación del artículo es clara respecto de la responsabilidad objetiva del Estado. No es necesario analizar la actuación del funcionario, sino que la responsabilidad se basa en la mera constatación del daño y que este se haya producido por la actividad de la Administración. Es decir, aquella que no toma en cuenta el examen de la actuación del funcionario en cuanto a los extremos de su culpabilidad para hacer descansar la responsabilidad en la mera constatación

El artículo 194 señala que la Administración es responsable incluso por sus actos lícitos y por su funcionamiento normal cuando causen daño a los derechos del administrado.[272]

Adicionalmente, según dispone el artículo 199 de la LGAP, es posible plantear la responsabilidad personal del servidor público que haya actuado con dolo o culpa grave en el desempeño de sus deberes o con ocasión del mismo, aunque sólo haya utilizado los medios y oportunidades que le ofrece el cargo.

La Administración debe recobrar todo lo pagado por ella para reparar los daños causados a un tercero por dolo o culpa grave de su servidor, tomando en cuenta la participación de ella en la producción del daño. La recuperación del dinero deberá incluir también los daños y perjuicios causados a la Administración por la erogación respectiva.

[272] Artículo 194.- 1. La Administración será responsable por sus actos lícitos y por su funcionamiento normal cuando los mismos causen daño a los derechos del administrado en forma especial, por la pequeña proporción de afectados o por la intensidad excepcional de la lesión. 2. En este caso la indemnización deberá cubrir el valor de los daños al momento de su pago, pero no el lucro cesante. 3. El Estado será responsable por los daños causados directamente por una ley, que sean especiales de conformidad con el presente artículo.

6.3.1. Supuestos de responsabilidad de la administración por el uso de medicamentos conforme a indicaciones aprobadas

La Sala Primera de la Corte de Justicia, respecto a la responsabilidad objetiva de la CCSS[273] ha señalado reiteradamente la responsabilidad objetiva, de esta institución como parte de la administración pública. Ha indicado que la responsabilidad de la Administración Pública, se enmarca, por tanto, dentro de un régimen objetivo, que engloba en su fundamento tanto la teoría del riesgo, cuanto el equilibrio en la ecuación patrimonial. Según la Sala, *con ello se procura esencialmente, la reparación indemnizatoria a quien ha sufrido una lesión atribuible a la organización pública como centro de autoridad. Este criterio finalista produce a su vez, una transformación plena en el eje central de la responsabilidad misma, pues abandona la observación analítica del sujeto productor del daño y la calificación de su conducta, para ubicarse en la posición de la víctima, que, menguada en su situación jurídica, queda eximida en la comprobación de cualquier parámetro subjetivo del agente público actuante (salvo en lo que a su responsabilidad personal se refiere). Esto ocasiona, sin duda, un giro en el enfoque mismo de su fundamento, ya que habrá responsabilidad de la Administración siempre que su funcionamiento normal o anormal cause un daño que la víctima no tenga el deber de soportar, ya sea patrimonial o extrapatrimonial, con independencia de su situación jurídica subjetiva y la titularidad o condición de poder que ostente. A partir de allí, es patente la reversión de los componentes y los efectos del instituto en pleno. Tanto los presupuestos esenciales como la carga de la prueba adquieren por ejemplo un nuevo matiz, que libera al afectado no solo de amarras sustanciales*

[273] Sala Primera de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 00584-F-2005. Expediente 97-000736-0163-CA. 11 de agosto del 2005., https://salaprimera.poder-judicial.go.cr/phocadownload/Textos_fallos_relevantes/Archivos_pdf/0584-f-05.pdf (2005).

sino también procesales, y coloca a la Administración en la obligada descarga frente a los cargos y hechos que se le imputan.

Un caso que ilustra la responsabilidad objetiva por funcionamiento anormal de la administración es el resuelto por la Sala Primera de la Corte de Justicia, respecto de un joven que tenía una fuerte gripe, el médico le suministró "voltarén inyectable" y le recomendó reposo. A causa del medicamento prescrito se generó un cuadro avanzado de gangrena gaseosa, se le amputó la pierna y luego falleció.

La Sala determinó[274] que existe responsabilidad objetiva de la CCSS. Señaló el Tribunal que es evidente que la CCSS es responsable del fallecimiento, en tanto tuvo su origen en la prestación defectuosa de un servicio médico (funcionamiento anormal). Se consideró que era intrascendente establecer si los médicos actuaron en forma culposa o dolosa, conducta que en todo caso había sido juzgada en sede penal. Se estableció la responsabilidad objetiva, cuyo nexo causal se acredita en el suministro de la inyección de Voltarén® (diclofenaco) y la muerte del joven, sin que la demandada demostrara alguna eximente que la libere de su deber de responder por el daño causado. Eximentes de responsabilidad que pueden ser únicamente fuerza mayor, culpa de la víctima o hecho de un tercero, conforme con el artículo 190 de la LGAP.

Otro caso que ilustra responsabilidad objetiva por funcionamiento anormal y por el riesgo creado, es el de un menor de un mes de nacido, quien sufría de una crisis de cianosis generalizada. Fue internado y tratado con valproato de sodio. Al darle de alta, el médico ordenó continuar con el medicamento, para lo cual le

[274] Sala Primera de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 00590 - 2005. Expediente 00-000578-0163-CA. 17 de Agosto del 2005., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0034-341952 (2005).

entregó la receta médica a la madre del niño, quien acude a la farmacia para retirarlo. Una vez se le despacha el medicamento, ella nota que la etiqueta señalaba, incorrectamente, “consumir tres goteros al día por vía oral”, en vez de “consumir tres gotas al día por vía oral”, según muestra la literatura como dosis correcta para tratar al menor.

La madre vuelve a la farmacia para consultar sobre la rotulación, sin embargo, no es atendida, y suministra el medicamento según mostraba la etiqueta. El menor sufre una reacción por intoxicación con valproato de sodio, encefalopatía hipóxica y fallo multiorgánico, provocándole la muerte.

El Tribunal Segundo Civil[275] estableció la existencia de la responsabilidad objetiva tanto de la CCSS como de las funcionarias regentes de la farmacia. El Tribunal se basó en los criterios expuestos en el artículo 190 de la LGAP y artículo 35 de la Ley de Promoción de la Competencia y Defensa Efectiva del Consumidor.[276]

El artículo 190 de LGAP indica que: *La Administración responderá por todos los daños que cause su funcionamiento legítimo o ilegítimo, normal o anormal, salvo fuerza mayor, culpa de la víctima o hecho de un tercero*.

El segundo establece que *el productor, el proveedor y el comerciante deben responder concurrente e independiente de la existencia de culpa, si el consumidor resulta perjudicado por razón del bien o el servicio, de informaciones*

---

[275] Tribunal Segundo Civil Sección I, Sentencia 00266 - 2009. Expediente 05-001268-0182-CI. 22 de Mayo del 2009, https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0034-444140 (2009).
[276] Asamblea Legislativa, «Ley de Promoción de la Competencia y Defensa Efectiva del Consumidor», Pub. L. No. Ley 7472 (1994), https://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=26481&nValor3=0&strTipM=TC.

inadecuadas e insuficientes sobre ellos o de su utilización y riesgos. Sólo se libera quien demuestre que ha sido ajeno al daño. (…)[277]

El fallecimiento del menor ocurrió por el funcionamiento anormal únicamente del servicio farmacéutico, siendo así la CCSS responsable del daño. Sin embargo, la responsabilidad se puede extender a las regentes, quienes son personal técnico capacitado, encargadas de vigilar, despachar y etiquetar correctamente los medicamentos. Al incurrir en el error de estas labores, dando información incorrecta en la rotulación del medicamento del paciente, se tiene como consecuencia directa la muerte del menor. Como se demuestra el daño y el nexo causal, se establece y les alcanza la responsabilidad objetiva.

El caso de un paciente con padecimientos lumbares (hernia discal y fibrosis epidural lumbar), también ejemplifica la responsabilidad civil objetiva. En este, para aliviar el dolor que el paciente sufría después de intervenciones quirúrgicas, el médico le recetó Tramadol. Primero toma gotas del medicamento por vía oral; después, se le indica media ampolla diaria. En la dosis final le aplicaban cuatro ampollas por día. Finalmente, la CCSS deja de prescribirle dicho medicamento, por lo cual cesa su consumo, y el paciente presenta síndrome de abstinencia, llevándolo a conseguir Tramadol por medios privados.

Por ende, el paciente desarrolla farmacodependencia. Él desconocía que este era un posible riesgo al tratarse con Tramadol, pues se le brindó información incompleta antes de empezar a medicarse. Así, él no consintió asumir este riesgo.

[277] Asamblea Legislativa.

La Sala Primera de la Corte[278] estableció la existencia de responsabilidad objetiva por parte de la CCSS, basándose en el numeral 190 de la LGAP, el cual expone que hay responsabilidad de la Administración cuando la conducta, ya sea activa u omisiva, daña los intereses de un sujeto. Se establece el nexo causal con el daño moral causado al paciente. Los sentimientos de desesperación, tristeza, frustración y angustia producto de la farmacodependencia, así como la información incompleta al momento de consentir el uso de Tramadol.

El caso presenta una consideración importante y particular con respecto a la prescripción de Tramadol. Este fármaco se recetó para el padecimiento correcto según está indicado por la literatura, en las dosis correctas, permitiendo que los dolores del paciente disminuyeran. Entonces no corresponde a una mala praxis médica.

Aun así, no se puede obviar que el paciente presentó un detrimento en su salud a raíz del fármaco. La iatrogenia delimita esta situación, la cual ha sido definida según la jurisprudencia de la Sala Constitucional cuando el médico ha generado, no un hecho nuevo cualquiera, banal e intrascendente, sino que ha creado, con una intervención con pretensión terapéutica, una nueva situación patológica. También puede ser el resultado de tratamientos de otros profesionales vinculados a las ciencias de la salud, como por ejemplo terapeutas, psicólogos o psiquiatras, farmacéuticos, enfermeras, dentistas, aunque también ser provocada por las medicinas alternativas. [279]

---

[278] *Sala Primera de la Corte Suprema de Justicia., Sentencia 00259 - 2019. Expediente 09-001352-1027-CA. 20 de Marzo del 2019., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0004-912082 (2019).*

[279] Sala Primera de la Corte Suprema de Justicia, Sentencia 00875 - 2007. Expediente 02-000259-0163-CA. 14 de Diciembre del 2007., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0034-400897.

La propia predisposición, constitución o sensibilidad del paciente contribuyen o pueden directamente desencadenarla. Aún en las condiciones ideales en que pueda efectuarse cualquier acto médico puede existir iatrogenia. Sus formas son variadas en su eventualidad y circunstancias, se puede clasificar en dos tipos: positiva y negativa.

En la positiva las alteraciones producidas en el estado del paciente son inocuas. En el otro, el estado del paciente sufre algún daño por la acción médica, que puede ser necesaria o innecesaria. En aquella, el médico tiene pleno conocimiento del riesgo de daño, es un riesgo esperado, previsto, que no produce sorpresa y el especialista lo reconoce como un riesgo propio a favor del paciente. En su decisión se ha ponderado el cociente beneficio/daño, es decir, el riesgo de producir una lesión para alcanzar un resultado conveniente para el paciente. Se evalúa la conveniencia de usar recursos que, por una parte, tendrán efectos benéficos, pero por otra causarán efectos indeseables, aunque inevitables para evitar un mal mayor. En ningún momento ha existido descuido, equívoco o ignorancia. La potencialidad de generar un menoscabo es inherente a la práctica de la medicina.

En la iatrogenia negativa innecesaria (comúnmente llamada solo “iatrogenia”), se da un daño, pese a que el médico adoptó todas las previsiones del caso: aplicó el deber general de prudencia y diligencia. Empleó, de manera correcta, conforme a las condiciones de modo, tiempo y lugar, su ciencia, arte, oficio y experiencia; pero la particular situación del enfermo - ya sea su sistema inmunológico, su forma de reaccionar, las particularidades anatómicas o fisiológicas diferentes a lo usual, o cualquier factor desconocido pero

evidentemente existente, causa una patología lesiva o dañina, imprevista e imprevisible […].[280]

La iatrogenia negativa es la que interesa, y así se determina que el uso de Tramadol fue el correcto, alcanzando el efecto terapéutico principal deseado para ayudar al paciente. No obstante, hubo una repercusión. Se debe considerar que existen consecuencias que se pueden prever y son necesarias para un caso concreto.

Hay otras que son previsibles, no para un caso concreto, pero sí de manera general. La presente situación encaja en este último, pues no era posible saber si el paciente desarrollaría farmacodependencia o no hasta que se utilizara. Bajo este marco es que hay responsabilidad objetiva, imputándosele solo a la CCSS, sin extensión al médico.

En estos tres casos los medicamentos están registrados en el país y fueron prescritos de acuerdo con las indicaciones aprobadas por el Ministerio de Salud. Sin embargo, ocurrieron fallas en el proceso de administración de la terapia, ya sea por errores profesionales o por la aparición de efectos adversos esperados.

En los casos que la Administración sea condenada por responsabilidad objetiva, le corresponde recobrar plenariamente lo pagado por ella para reparar los daños causados a un tercero por dolo o culpa grave de su servidor, tomando en cuenta la participación de ella en la producción del daño.

[280] Sala Primera de la Corte Suprema de Justicia, https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0034-400897.

6.3.2. Responsabilidad de la administración pública por las recomendaciones de uso fuera de indicaciones

La prescripción de medicamentos en condiciones especiales debe seguir los protocolos establecidos por la Administración. En el caso de que un profesional prescriba o despache un medicamento sin registro o un medicamento fuera de las indicaciones aprobadas sin contar con la autorización del CCF estaría incurriendo en una falta administrativa, pero también estaría infringiendo su deber profesional.

La actuación del CCF también puede ser objeto de responsabilidad. Conforme con el Reglamento del CCF de la CCSS, específicamente el ordinal 7, el cual dispone que como funciones del CCF están las siguientes:

> c. Elaboración de directrices terapéuticas normalizadas, que son instrumentos que han demostrado su utilidad para fomentar el uso racional de medicamentos.
> e. Elaborar, revisar periódicamente y actualizar las normas de prescripción, dispensación y administración de los medicamentos en la Institución.
> f. Establecer los criterios en los que se basa la Institución para la obtención de fármacos no incluidos en la Lista Oficial de Medicamentos de la Caja Costarricense de Seguro Social.
> i. Análisis, validación y aprobación de protocolos de tratamientos farmacológicos elaborados por las diferentes unidades de la Institución.

Es claro que el uso racional de medicamentos, las normas de prescripción y la adquisición de medicamentos seguros y eficaces, necesariamente debe estar

fundamentado en protocolos de tratamiento farmacológico para cada patología, tal como lo establece el reglamento de cita.

La elaboración de estos protocolos de tratamiento farmacológico puede, fundamentar la responsabilidad del médico prescriptor, sino que también de la propia institución en la que éste, siguiendo tales protocolos, ejerce su profesión.

Un profesional sanitario podría estar exento de responsabilidad si actuó siguiendo las indicaciones de la autoridad competente y siguiendo los cuidados propios de la profesión.

En el caso de no existir indicaciones respecto de la actuación en condiciones especiales, la responsabilidad por este uso le corresponde asumirla al profesional sanitario.

Respecto de los protocolos de tratamiento farmacológico es claro que deberían ser emitidos por la Autoridad Sanitaria, en el caso de Costa Rica por el Ministerio de Salud. Sin embargo, a la fecha no se ha emitido ninguno.

La elaboración de guías de uso de medicamentos por parte de la autoridad sanitaria plantea algunos inconvenientes y es la responsabilidad asociada a la emisión de recomendaciones defectuosas que perjudiquen al paciente, o la desactualización de las guías respecto a la literatura científica más novedosa.

Desde el punto de vista de la responsabilidad, es más sencillo para la administración no emitir guías o protocolos de uso de medicamentos fuera de indicaciones y que sean los profesionales sanitarios los que asuman el riesgo junto con los usuarios que les corresponde soportar los eventuales daños.

6.4 Consideraciones respecto a la responsabilidad por el uso de medicamentos en condiciones especiales.

La responsabilidad por los daños asociados al uso de un medicamento sin registro sanitario recae en el profesional que prescribe y el centro hospitalario donde se suministra el medicamento, ya sea público o privado.

En el caso que el medicamento no cumpla con las condiciones de calidad la responsabilidad recae en la empresa farmacéutica que importó el medicamento, las que distribuyeron o las farmacias en que se despachó, de acuerdo a quién generó los problemas de calidad. Si los problemas de calidad provienen del fabricante fuera del país o se producen debido a que el producto no corresponde a la zona climática, no habría forma de responsabilizar al fabricante.

La responsabilidad por los daños asociados al uso *off label* de un medicamento es del profesional que prescribe y el profesional que despacha el producto, además de la institución de salud pública o privada donde se administra el medicamento. Dependiendo de la evidencia científica que exista del producto podría incurrirse en responsabilidad penal por realizar una investigación clínica de manera ilegal o por no actuar con base en el deber de cuidado.

No es posible responsabilizar al laboratorio fabricante por los usos *off label* siempre y cuando no realice publicidad para que sea utilizado fuera de las indicaciones aprobadas.

En el uso compasivo de medicamentos, la responsabilidad recae sobre la empresa que fabrica el producto, sobre el médico que prescribió si no lo hizo de manera correcta y con fundamento en la información científica disponible y sobre la institución de salud que administra el medicamento.

Es posible que exista responsabilidad penal del profesional sanitario si esté no actuó con base en el deber de cuidado o realizó una investigación clínica ilegal.

En la normativa nacional no está claramente delimitado las responsabilidades de los profesionales sanitarios y las instituciones de salud respecto al uso de medicamentos en condiciones especiales.

Conclusiones

PRIMERA. El procedimiento de autorización para la comercialización o registros sanitarios es diferente en cada país. En Costa Rica le corresponde única y exclusivamente al Ministerio de Salud y se lleva a cabo después de realizar un estricto análisis científico de la evidencia sobre eficacia y seguridad de los medicamentos. La instancia pública que tiene la competencia para analizar la evidencia científica y brindar la autorización para que los medicamentos se utilicen en el ámbito público y privado es el Ministerio de Salud.

Los servicios públicos y privados de salud deben apegarse a las disposiciones que emanen del Ministerio de Salud respecto al uso de medicamentos. Las potestades de la CCSS como prestador de los servicios de salud están limitadas por el Ministerio de Salud, la instancia pública que tiene la competencia para analizar la evidencia científica y brindar la autorización para que los medicamentos se utilicen en el ámbito público y privado. Por ello, la aprobación de uso de medicamentos fuera de lo aprobado por parte de la CCSS es una práctica inadecuada que debe ser regulada en el país.

SEGUNDA. La monografía de un medicamento contiene la información de seguridad y eficacia que fundamenta que la autoridad sanitaria del país le otorgue el registro sanitario. Este documento contiene las indicaciones aprobadas del medicamento en cada país, lo que permite a los profesionales sanitarios y a la población realizar un análisis del balance entre el riesgo y beneficio del uso del medicamento. Es de gran relevancia puesto que permite al médico prescribir una determinada indicación terapéutica y al farmacéutico el despacho para garantizar el uso racional del medicamento.

TERCERA. La libertad de prescripción no le concede al profesional en medicina libertad absoluta para prescribir cualquier medicamento que considere conveniente para el paciente, sino que en el caso en que necesite apartarse de las indicaciones oficiales aprobadas en el país, es preciso informar adecuadamente al paciente y obtener su consentimiento expreso.

CUARTA. La publicidad o promoción de medicamentos de venta libre o que requieren prescripción puede ser realizada directamente a la población; así como a los profesionales sanitarios. Sin embargo, debe realizarse únicamente atendiendo a las indicaciones aprobadas por el Ministerio de Salud. El ordenamiento jurídico no contiene ninguna excepción respecto a medicamentos no registrados, ni formas de uso diferentes de los aprobados.

Las empresas farmacéuticas, por medio de visitadores médicos, no pueden brindar información respecto de indicaciones o formas de uso no aprobados por el Ministerio de Salud. La LGS contiene una prohibición expresa al respecto.

Los profesionales sanitarios deben procurarse por sus medios la información científica necesaria para realizar una adecuada valoración de utilizar medicamentos sin registro o en condiciones diferentes a las aprobadas.

QUINTA. El uso de medicamentos sin registro sanitario es una práctica habitual en Costa Rica que permite dar respuesta a situaciones particulares de la población, principalmente en el caso de medicamentos que no se comercializan en el país y deben importarse.

La importación de estos medicamentos se realiza con base en el artículo 117 de la LGS, pero estos permisos se consideran una excepcionalidad y no existe una clara regulación de las responsabilidades y obligaciones de las diferentes partes

involucradas en el proceso. En Costa Rica son frecuentes resoluciones judiciales del tribunal constitucional que obligan a su importación.

Es necesario regular las condiciones que deben tener estos productos y los sistemas de vigilancia sanitaria que se deben implementar para asegurar un uso seguro.

SEXTA. El uso fuera de indicaciones aprobadas u *off label* no está prohibida en Costa Rica y es una práctica frecuente internacionalmente. Un medicamento autorizado se puede suministrar a las personas en un uso diferente al aprobado siempre que exista evidencia clínica que respalde su utilización.

La responsabilidad por los daños asociados al uso *off label* de un medicamento o un medicamento sin registro, es del profesional que prescribe y del profesional que despacha el producto, además de la institución de salud pública o privada donde se administra el medicamento, por lo que esta responde objetivamente por los daños causados. Dependiendo de la evidencia científica que exista del producto podría incurrirse en responsabilidad penal por realizar una investigación clínica de manera ilegal o por no actuar con base en el deber de cuidado.

El laboratorio fabricante no es responsable por estos usos siempre y cuando no realice publicidad para que sea utilizado fuera de las indicaciones aprobadas.

SÉTIMA. Respecto al uso compasivo de medicamentos, en Costa Rica existe una confusión terminológica en las diferentes normas que regulan el tema. La reglamentación vigente establece que debe realizarse en el marco de una investigación clínica.

El uso compasivo es una necesidad de los sistemas de salud, los pacientes y profesionales sanitarios por lo que deben tener claras las reglas sobre las cuales se pueden realizar estos procedimientos. Al respecto, deben estipularse claramente los derechos de los pacientes y las responsabilidades del fabricante, el importador, la institución prestadora del servicio de salud y el profesional sanitario. En este sentido, la responsabilidad por los daños recae sobre la empresa que fabrica el producto, sobre el médico que prescribió si no lo hizo de manera correcta y sustentándose en la información científica disponible y sobre la institución de salud que administra el medicamento. La responsabilidad penal recae sobre el profesional si esté no actuó en base al deber de cuidado o realizó una investigación clínica ilegal.

Bibliografía

A. Helm, Katherine. «Protecting Public Health from Outside the Physician's Office: A Century of FDA Regulation from Drug Safety Labeling to Off-Label Drug Promotion». *Fordham Intellectual Property, Media and Entertainment Law Journal* 18, n.º 1 (2007): 117-87.

Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos. «Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. Guidance for Industry.», abril de 2015. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/scientific-considerations-demonstrating-biosimilarity-reference-product.

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición 0828/2017, Pub. L. No. Disposición 0828 (2017). http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/BO/Disposicion_828-2017.pdf.

———. Disposición 10401/2016, Pub. L. No. Disposición 10401 (2016). http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2016/Dispo_10401-16.pdf.

———. Disposición 12792/2016, Pub. L. No. Disposición 12792 (2016). http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Noviembre_2016/Dispo_12792-16.pdf.

Agencia de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos de América. Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use - FR 40942, Pub. L. No. RIN 0910–AF14, FR 40942 (2009). https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2009-08-13/pdf/E9-19005.pdf.

———. «Find Information about a Drug Information on FDA-approved drugs released for sale on the market». Agencia de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos de América. Accedido 13 de enero de 2022. https://www.fda.gov/drugs/information-consumers-and-patients-drugs/find-information-about-drug.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. «Centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA». Centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA. Accedido 13 de enero de 2022. https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html.

Agencia Europea de Medicamentos. «Uso compasivo». Uso compasivo. Uso compasivo, 2022. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use.

Agencia Federal de Medicamentos y Productos para la Salud. «Guidance on compassionate use and medical need programs», 8 de diciembre de 2021. https://www.famhp.be/sites/default/files/guidance%20V1.15_1.docx.

———. Real Decreto por el que se modifica el Real Decreto de 14 de diciembre de 2006 relativo a los medicamentos de uso humano y veterinario, Pub. L. No. 2014018179 (2014). https://www.ejustice.just.fgov.be/cgi/article_body.pl?numac=2014018179&caller=list&article_lang=F&row_id=1&numero=2&pub_date=2014-06-12&value%3D%22%22=&ddfm=04&dt=ARRETE+ROYAL&language=fr&fr=f&choix1=ET&choix2=ET&fromtab=+moftxt&trier=promulgation&text1=M%25E.

Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Reglamento para programas de acceso ampliado, uso compasivo y entrega de medicamentos post-estudio, Pub. L. No. RESOLUCIÓN-RDC N° 38 (2013). https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0038_12_08_2013.html.

———. Regula las condiciones para el funcionamiento de las empresas sujetas a licencia sanitaria, y el registro, control y vigilancia, en el ámbito de la vigilancia sanitaria, de los productos a que se refiere la Ley N° 6.360, de 23 de septiembre de 1976, y demás disposiciones, Pub. L. No. Decreto N° 8077 (2013). http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2013/Decreto/D8077.htm.

Alexander, G C, S A Gallagher, A Mascola, R M Moloney, y R S Stafford. «Increasing Off-Label Use of Antipsychotic Medications in the United States, 1995-2008». *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 20, n.º 2 (febrero de 2011): 177-84. https://doi.org/10.1002/pds.2082.

Arias Mora, Freddy. «Análisis de los recursos de amparo relativos al acceso de medicamentos ante la Sala Constitucional de Costa Rica». *Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário* 9, n.º 4 (2020): 89-101. http://dx.doi.org/10.17566/ciads.v9i4.718.

———. «Implicaciones de la inadecuada interpretación de la evidencia científica preclínica». *Delfino*, 27 de septiembre de 2020, sec. Teclado Abierto. https://delfino.cr/2020/09/implicaciones-de-la-inadecuada-interpretacion-de-la-evidencia-cientifica-preclinica.

———. «Uso de medicamentos sin evidencia científica». *Delfino*, 29 de abril de 2020, sec. Teclado Abierto. https://delfino.cr/2020/04/importancia-de-la-

investigacion-cientifica-relacionada-con-medicamentos-en-el-marco-de-la-pandemia-causada-por-sars-cov-2.

Arias Mora, Freddy, y Andrea Badilla Jiménez. «Análisis de la Intercambiabilidad de medicamentos biológicos en Costa Rica». *Bioderecho.es*, n.º 9 (30 de junio de 2020). https://doi.org/10.6018/bioderecho.371151.

Arocas Casañ, Vicente, Belén Cabezuelo Escribano, Beatriz Garrido-Corro, Pablo de la Cruz Murie, M.ª José Blázquez Álvarez, y M.ª Amelia de la Rubia Nieto. «Off-label and unlicensed drug use in a Spanish Neonatal Intensive Care Unit». *Farmacia Hospitalaria* 41, n.º 3 (1 de mayo de 2017): 371-81. https://doi.org/10.7399/fh.2017.41.3.10691.

Asamblea Legislativa. Código Civil. Ley Nº 63., Pub. L. No. Ley Nº 63 (1888). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=15437.

———. Código Penal, Pub. L. No. Ley 4573 (1970). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=5027.

———. Derechos y deberes de las personas usuarias de los servicios de salud públicos y privados Nº 8239, Pub. L. No. Nº 8239 (2002). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=48278&nValor3=51401&strTipM=TC.

———. Ley de Información No Divulgada, Pub. L. No. 7975 (2000). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo

.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=41810&nValor3=74709&strTipM=TC.

———. Ley de Promoción de la Competencia y Defensa Efectiva del Consumidor, Pub. L. No. Ley 7472 (1994). https://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=26481&nValor3=0&strTipM=TC.

———. Ley General de la Administración Pública. N° 6227., Pub. L. No. 6227 (1978). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=13231.

———. Ley General de Salud, Pub. L. No. N° 5395, 1122 (1973). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=6581&nValor3=0&strTipM=TC.

———. Ley Orgánica del Ministerio de Salud, Pub. L. No. 5412 (1973). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_norma.aspx?param1=NRM&nValor1=1&nValor2=8204&nValor3=96263&strTipM=FN.

———. Ley Reguladora de Investigación Biomédica, Pub. L. No. 9234 (2014). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=77070.

———. Protocolo de Tegucigalpa de la Carta de la ODECA, Pub. L. No. 7502 (1995). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=27652&nValor3=29254&strTipM=T

C.

Ashique, Sumel y Tahamina Khatun. «COMPASSIONATE USE OF INVESTIGATIONAL DRUG DURING EMERGENCY CONDITIONS AND ASSOCIATED ETHICAL ASPECTS, CHALLENGES, AND BENEFITS». *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 18 de mayo de 2021, 5-12. https://doi.org/10.22159/ajpcr.2021.v14i7.41808.

Balasubramanian, Gayathri, Suman Morampudi, Pankdeep Chhabra, Arun Gowda, y Behsad Zomorodi. «An Overview of Compassionate Use Programs in the European Union Member States». *Intractable & Rare Diseases Research* 5, n.º 4 (2016): 244-54. https://doi.org/10.5582/irdr.2016.01054.

Bateman-House, Alison, y Christopher T. Robertson. «The Federal Right to Try Act of 2017—A Wrong Turn for Access to Investigational Drugs and the Path Forward». *JAMA Internal Medicine* 178, n.º 3 (1 de marzo de 2018): 321-22. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.8167.

Bellis, Jennifer R, Jamie J Kirkham, Anthony J Nunn, y Munir Pirmohamed. «Adverse Drug Reactions and Off-Label and Unlicensed Medicines in Children: A Prospective Cohort Study of Unplanned Admissions to a Paediatric Hospital». *British Journal of Clinical Pharmacology* 77, n.º 3 (marzo de 2014): 545-53. https://doi.org/10.1111/bcp.12222.

Benisheva-Dimitrova, Tatyana D. «Challenges For The Pharmaceutical Legislative Implementation In Terms Of An Accelerated Market Access After October 2005». Maestría, Universidad Rheinische Friedrich-Wilhelms de Bonn, 2006.

https://www.dgra.de/media/pdf/studium/masterthesis/master_benisheva_t.pdf.

Borges, Anna Paula de Sá, Marília Silveira de Almeida Campos, y Leonardo Régis Leira Pereira. «Evaluation of unlicensed and off-label antiepileptic drugs prescribed to children: Brazilian Regulatory Agency versus FDA». *International Journal of Clinical Pharmacy* 35, n.º 3 (2013): 425-31. https://doi.org/10.1007/s11096-013-9755-2.

Borysowski, Jan, Hans-Jörg Ehni, y Andrzej Górski. «Ethics review in compassionate use». *BMC Medicine* 15, n.º 1 (24 de julio de 2017): 136. https://doi.org/10.1186/s12916-017-0910-9.

Borysowski, Jan, y Andrzej Górski. «Compassionate use of unauthorized drugs: Legal regulations and ethical challenges». *European Journal of Internal Medicine* 65 (2019): 12-16. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.04.008.

Bunnik, Eline M., y Nikkie Aarts. «What do patients with unmet medical needs want? A qualitative study of patients' views and experiences with expanded access to unapproved, investigational treatments in the Netherlands». *BMC Medical Ethics* 20, n.º 1 (9 de noviembre de 2019): 80. https://doi.org/10.1186/s12910-019-0420-8.

Caja Costarricense de Seguro Social. «Normativa de la Lista Oficial de Medicamentos», 12 de febrero de 2021. https://www.ccss.sa.cr/lom.

———. Reglamento del Comité Central de Farmacoterapia de la Caja Costarricense de Seguro Social, Pub. L. No. Reglamento 8314 (2009). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo

.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=64865&nValor3=77035&strTipM=TC.

Caplan, Arthur L., Alison Bateman-House, y Joanne Waldstreicher. «Compassionate Use: A Modest Proposal». *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 35, n.º 36 (1 de mayo de 2016): e2-4. https://doi.org/10.1200/EDBK_156130.

Carpio Alvarado, Cristina, y Freddy Arias Mora. «Análisis del caso del Riociguat en la justicia constitucional costarricense». *Revista Derecho y Salud* 5, n.º 6 (2021): 19-30. https://doi.org/10.37767/2591-3476(2021)02.

Chalumeau, M, J Tréluyer, B Salanave, R Assathiany, G Chéron, N Crocheton, C Rougeron, M Mares, G Bréart, y G Pons. «Off Label and Unlicensed Drug Use among French Office Based Paediatricians». *Archives of Disease in Childhood* 83, n.º 6 (diciembre de 2000): 502-5. https://doi.org/10.1136/adc.83.6.502.

Chen, Hua, Jaxk H Reeves, Jack E Fincham, William K Kennedy, Jeffrey H Dorfman, y Bradley C Martin. «Off-label use of antidepressant, anticonvulsant, and antipsychotic medications among Georgia medicaid enrollees in 2001». *The Journal of Clinical Psychiatry* 67, n.º 6 (2006): 972-82. https://doi.org/10.4088/jcp.v67n0615.

Choonara, Imti, y Sharon Conroy. «Unlicensed and Off-Label Drug Use in Children». *Drug Safety* 25, n.º 1 (1 de enero de 2002): 1-5. https://doi.org/10.2165/00002018-200225010-00001.

Código de Salud Pública: Capítulo I: Disposiciones generales. (Artículos L5121-1 a L5121-21), Pub. L. No. Artículo L5121-12 (2011).

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042685759/.

Código de Salud Pública : Sección 7: Autorizaciones de acceso temprano (Artículos R5121-68 a R5121-73-1), Pub. L. No. Artículos R5121-68 a R5121-68-1 (2004). https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190666/.

Comité Central de Farmacoterapia. «Acuerdo Comité Central de Farmacoterapia - Artículo 51: Actualización del Formulario para el manejo terapéutico del paciente COVID-19», 23 de abril de 2020. https://www.ccss.sa.cr/web/coronavirus/assets/materiales/personal/lineamientos/203.pdf.

Committee on Drugs. «Uses of Drugs Not Described in the Package Insert (Off-Label Uses)». *Pediatrics* 110, n.º 1 (1 de julio de 2002): 181-83. https://doi.org/10.1542/peds.110.1.181.

Conroy, S, I Choonara, P Impicciatore, A Mohn, H Arnell, A Rane, C Knoeppel, et al. «Survey of Unlicensed and off Label Drug Use in Paediatric Wards in European Countries. European Network for Drug Investigation in Children». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 320, n.º 7227 (8 de enero de 2000): 79-82. https://doi.org/10.1136/bmj.320.7227.79.

Conroy, S, J McIntyre, y I Choonara. «Unlicensed and off Label Drug Use in Neonates». *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 80, n.º 2 (marzo de 1999): F142-45. https://doi.org/10.1136/fn.80.2.f142.

Conroy, Sharon. «Association between licence status and medication errors». *Archives of Disease in Childhood* 96, n.º 3 (1 de marzo de 2011): 305-6. https://doi.org/10.1136/adc.2010.191940.

Consejo Indio de Investigación Biomédica. «Pautas Éticas Nacionales para las Investigaciones en Salud y Biomédicas con Participantes Humanos», 2017. https://main.icmr.nic.in/sites/default/files/guidelines/ICMR_Ethical_Guidelines_2017.pdf.

Conversión en ley del decreto-ley de 21 de octubre de 1996, n. 536, que contiene medidas para la contención del gasto farmacéutico y la redeterminación del tope de gasto para el año 1996., Pub. L. No. Ley 648/1996 (1996). https://www.aifa.gov.it/legge-648-96.

Culshaw, Joseph, David Kendall, y Andrew Wilcock. «Off-label prescribing in palliative care: A survey of independent prescribers». *Palliative Medicine* 27, n.º 4 (1 de abril de 2013): 314-19. https://doi.org/10.1177/0269216312465664.

Danés, I., A. Agustí, A. Vallano, C. Alerany, J. Martínez, J. A. Bosch, A. Ferrer, et al. «Outcomes of Off-Label Drug Uses in Hospitals: A Multicentric Prospective Study». *European Journal of Clinical Pharmacology* 70, n.º 11 (noviembre de 2014): 1385-93. https://doi.org/10.1007/s00228-014-1746-2.

Day, Richard. «Off-Label Prescribing». *Australian Prescriber* 36, n.º 6 (2013): 5-7. https://doi.org/10.18773/austprescr.2013.075.

«Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos», 1964. https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/.

Departamento de Justicia de los Estados Unidos. «Settlement Agreement GlaxoSmithKline (GSK)», 2 de julio de 2012. https://www.justice.gov/civil/file/us_v._glaxo_smith/download.

Directiva del Consejo. Directiva 85/374/CEE del Consejo, de 25 de julio de 1985, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados Miembros en materia de responsabilidad por los daños causados por productos defectuosos, Pub. L. No. Directiva 85/374/CEE (1985). https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/b21bef4e-b528-49e2-a0f9-142dc503969a/language-es.

———. Directiva 92/28/CEE del Consejo relativa a la publicidad de los medicamentos para uso humano, Pub. L. No. N L 113 / 13, OJ L 113 31.03.1992 13 (1992). https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:31992L0028.

Dobecki, Douglas A, Sanford M Schocket, y Mark S Wallace. «Update on pharmacotherapy guidelines for the treatment of neuropathic pain». *Current Pain and Headache Reports* 10, n.º 3 (2006): 185-90. https://doi.org/10.1007/s11916-006-0044-9.

Donovan, Gemma, Lindsay Parkin, Lyn Brierley-Jones, Anne Benson, y Scott Wilkes. «Exploring multidisciplinary use of unlicensed medicines in primary and secondary care (EMULSION) study». Report to Funders. Pharmacy Research UK, febrero de 2016. https://pharmacyresearchuk.org/wp-content/uploads/2016/05/EMULSION-Report.pdf.

Donovan, Gemma, Lindsay Parkin, Lyn Brierley-Jones, y Scott Wilkes. «Unlicensed Medicines Use: A UK Guideline Analysis Using AGREE II». *International Journal of Pharmacy Practice* 26, n.º 6 (2018): 515-25. https://doi.org/10.1111/ijpp.12436.

Drug Facts and Comparisons 4.0. «Drug Facts and Comparisons 4.0», s. f. http://online.factsand comparisons.com/index.aspx.

El Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea. Procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos., Pub. L. No. 726/2004, DOUE-L-2004-80948 (2004). https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2004-80948.

Engisch, Karl. *Untersuchungenüber Vorsatzund Fahrlässigkeitim Strafrecht*, 1930.

Estados Unidos. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, Pub. L. No. 75-717 (1938). https://catalog.archives.gov/id/299847.

———. Pure Food and Drug Act, Pub. L. No. 34 U.S. Stats. 768, § 3915, 768 (1906). https://medicalmarijuana.procon.org/wp-content/uploads/sites/37/pure-food-and-drug-act-1906.pdf.

Estcourt, Simon. «Managing Access To Drugs Prior To Approval And Launch». *Life Science Leader*, 5 de mayo de 2010. https://www.lifescienceleader.com/doc/managing-access-to-drugs-prior-to-

approval-and-launch-0001.

European Commission. «The EU pharmacovigilance section». Pharmacovigilance. Accedido 14 de enero de 2022. https://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance_en.

European Medicines Agency. «Guideline on Compassionate Use of Medicinal Products, Pursuant to Article 83 of Regulation (EC) No 726/2004», 19 de julio de 2007. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-compassionate-use-medicinal-products-pursuant-article-83-regulation-ec-no-726/2004_en.pdf.

EURORDIS, DITA, y Volunteers of the DITA Task Force. «Early access to medicines in Europe: Compassionate use to become a reality». Informe de situación. Paris, Francia: EURORDIS, abril de 2017. https://www.eurordis.org/publication/early-access-medicines-europe-compassionate-use-become-reality.

Feijoo Sánchez, Bernardo. *Resultado lesivo e imprudencia*. 1 ed. Barcelona, 2001.

Food and Drug Administration. «Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use - Questions and Answers. Guidance for Industry», 4 de octubre de 2019. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/expanded-access-investigational-drugs-treatment-use-questions-and-answers.

Food and Drug Regulations (C.R.C., c. 870), Pub. L. No. C.R.C., c. 870 (2009).

https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/c.r.c.,_c._870/page-86.html#docCont.

Frost, Jeana, Sally Okun, Timothy Vaughan, James Heywood, y Paul Wicks. «Patient-Reported Outcomes as a Source of Evidence in off-Label Prescribing: Analysis of Data from PatientsLikeMe». *Journal of Medical Internet Research* 13, n.º 1 (21 de enero de 2011): e6-e6. https://doi.org/10.2196/jmir.1643.

Galán Cortés, Julio César. *Responsabilidad civil médica*. 8.ª ed. España: Aranzadi, 2022.

Gallardo Castillo, María Jesús, y María José Cruz Blanca. *La Responsabilidad Jurídico-Sanitaria*. 1.ª ed. España: Wolters Kluwer, 2011.

Gan, Tong J., Tricia Meyer, Christian C. Apfel, Frances Chung, Peter J. Davis, Steve Eubanks, Anthony Kovac, et al. «Consensus Guidelines for Managing Postoperative Nausea and Vomiting». *Anesthesia & Analgesia* 97, n.º 1 (2003). https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/2003/07000/Consensus_Guidelines_for_Managing_Postoperative.14.aspx.

García, Sardinero. «La responsabilidad patrimonial de las administraciones públicas relacionada con su intervención sobre los medicamentos». En *Tratado de Derecho Farmacéutico*, 1.ª ed., 1133-80. España: Aranzadi, 2017.

García-López, Isabel, Javier Ezequiel Fuentes-Ríos, Silvia Manrique-Rodríguez, y Cecilia M. Fernández-Llamazares. «Utilización de medicamentos en condiciones off-label y unlicensed : resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos». *Anales de Pediatría* 86, n.º 1

(enero de 2017): 28-36. https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.01.026.

García-Sabina, A., R. Rabuñal Rey, y R. Martínez-Pacheco. «Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica». *Farmacia Hospitalaria* 35, n.º 5 (2011): 264-77. https://doi.org/10.1016/j.farma.2010.06.011.

Gómez, Tomás. «"Uso compasivo": la excepción que permite usar hidroxicloroquina sin permiso de Salud en tratamiento de pacientes con COVID-19». *El Observador*, 7 de mayo de 2020, sec. Salud. https://observador.cr/uso-compasivo-la-excepcion-que-permite-usar-hidroxicloroquina-sin-permiso-de-salud-en-tratamiento-de-pacientes-con-covid-19/.

González Bueno, Antonio, Carlos del Castillo Rodríguez, y M. Carmen González Leonor. *Manual de Legislación Farmacéutica*. 2.ª ed. Madrid, España: Dykinson, 2020.

González Vázquez, Carmen, y José López Guzmán. «Medicamentos off-label: cuestiones terminológicas y conceptuales». *Index de Enfermería* 26, n.º 4 (2017): 292-94.

Gracia Guillén, Diego, Francisco López Timoneda, y Alberto Jorge Barreiro. *Jurisprudencia y Lex artis en Responsabilidad del personal sanitario, Cuadernos de Derecho Judicial, Monografías 1*. Madrid: Consejo General del Poder Judicial, 1995.

Health Canada. «Special Access Program for Drugs: Guidance Document for Industry and Practitioners», enero de 2022. https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/special-access/drugs/guidance.html.

Hyry, Hanna I., Jeremy Manuel, Timothy M. Cox, y Jonathan C. P. Roos. «Compassionate Use of Orphan Drugs». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 10, n.º 1 (diciembre de 2015): 100. https://doi.org/10.1186/s13023-015-0306-x.

INFARMED - Oficina Jurídica y Contenciosa. Estatuto de Medicamentos. Decreto-Ley N° 176/2006, de 30 de agosto, Pub. L. No. Ley N° 176/2006, 35 (2006). https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/035-E_DL_176_2006_9ALT.pdf/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f.

———. Reglamento sobre Autorizaciones de Uso Especial y Excepcional de Medicamentos, Pub. L. No. N° 105/CA/2007, 60 (2007). https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/060-B2_Delib_105_2007.pdf.

Instituto de Salud Pública de Chile. Instructivo de Farmacovigilancia para la Elaboración de los Informes Periódicos de Seguridad, elaborado por el Departamento Agencia Nacional de Medicamentos. Resolución 108 Exenta., Pub. L. No. Resolución 108 Exenta (2013). https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1048410.

———. Regulación de la Ejecución de Ensayos Clínicos que Utilizan Procuctos Farmacéuticos en Seres Humanos. Norma Técnica Nº 75., Pub. L. No. Norma Técnica Nº 75. (2001). https://www.conicyt.cl/fonis/files/2013/03/Norma-T%C3%A9cnica-57.pdf.

Jáuregui, Edwin. «Los antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) en la pandemia COVID-19». *Revista Colombiana de Reumatología* 28, n.º 2 (13 de enero de 2022). https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.05.004.

Jausás Farré, Hector, y Castellet Esquerrà Castellet. «Utilización de

medicamentos no autorizados o en situaciones especiales». En *Tratado de Derecho Farmacéutico*, 1.ª ed., 405-29. España: Aranzadi, 2017.

Jazz Pharmaceuticals, Inc. Agrees to Pay $20 Million to Resolve Criminal and Civil Allegations in «Off-label» Marketing Investigation (Fiscalía de los Estados Unidos del Distrito Este de Nueva York 13 de julio de 2007).

Jefatura del Estado. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, Pub. L. No. BOE-A-2006-13554 (2006). https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2006-13554.

———. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica., Pub. L. No. Ley 41/2002, BOE-A-2002-22188 (2002). https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2002-22188#:~:text=La%20presente%20Ley%20tiene%20por,de%20informaci%C3%B3n%20y%20documentaci%C3%B3n%20cl%C3%ADnica.

Joerger, M., C. Schaer-Thuer, D. Koeberle, K. Matter-Walstra, J. Gibbons-Marsico, S. Diem, B. Thuerlimann, y T. Cerny. «Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: a population-based prospective cohort study». *European Journal of Clinical Pharmacology* 70, n.º 6 (2014): 719-25. https://doi.org/10.1007/s00228-014-1662-5.

Kalil, Andre C. «Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics». *JAMA* 323, n.º 19 (19 de mayo de 2020): 1897. https://doi.org/10.1001/jama.2020.4742.

Kesselheim, Aaron S., Michelle M. Mello, y Jerry Avorn. «FDA regulation of off-

label drug promotion under attack». *Journal of the American Medical Association* 309, n.º 5 (2013): 445-46. https://doi.org/10.1001/jama.2012.207972.

Leghorn, Joseph J., Elizabeth Brophy, y Peter V. Rother. «The First Amendment and FDA Restrictions on Off-Label Uses: The Call for a New Approach». *Food and Drug Law Journal* 63, n.º 2 (2008): 391-406.

Lenk, Christian, y Gunnar Duttge. «Ethical and Legal Framework and Regulation for Off-Label Use: European Perspective». *Therapeutics and Clinical Risk Management* 10 (12 de julio de 2014): 537-46. https://doi.org/10.2147/TCRM.S40232.

Lenk, Christian, Philipp Koch, Hildegard Zappel, y Claudia Wiesemann. «Off-Label, off-Limits? Parental Awareness and Attitudes towards off-Label Use in Paediatrics». *European Journal of Pediatrics* 168, n.º 12 (diciembre de 2009): 1473-78. https://doi.org/10.1007/s00431-009-0956-6.

Lewis, Kieron David. «Access to unlicensed medicines, who should pay when they are not provided for free?» *Medicine Access @ Point of Care* 5 (enero de 2021): 1-5. https://doi.org/10.1177/23992026211040047.

Ley de Medicamentos, Pub. L. No. 1964032508 (1964). https://www.ejustice.just.fgov.be/eli/loi/1964/03/25/1964032508/justel.

Ley de Medicamentos (ZZdr-2), Pub. L. No. No. 17/7.3.2014, 1894 (2014). https://www.farmaforum.si/sites/43/files/files/Pravilniki/Pravilniki%20ENG/Medicinal%20products%20act.pdf.

Ley de Medicamentos-AMG, Pub. L. No. BGBl. I S. 3519 (2005). https://www.gesetze-im-internet.de/englisch_amg/englisch_amg.html.

Ley de publicidad médica en la versión publicada el 19 de octubre de 1994 (BGBl. I p. 3068), que fue modificada por última vez por el artículo 6 de la ley de 27 de septiembre de 2021 (BGBl. I p. 4530) (1994). https://www.gesetze-im-internet.de/heilmwerbg/BJNR006049965.html.

Ley Federal del 2 de marzo de 1983 sobre la fabricación y comercialización de medicamentos (Arzneimittelgesetz – AMG), Pub. L. No. AMG 1983: 8a (1983). https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441.

Liebowitz, Michael R., Jack M. Gorman, Abby J. Fyer, y Donald F. Klein. «Social Phobia: Review of a Neglected Anxiety Disorder». *Archives of General Psychiatry* 42, n.º 7 (1 de julio de 1985): 729-36. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1985.01790300097013.

Lin, Hsiang-Wen, Kathy Phan, y Swu-Jane Lin. «Trends in off-label β-blocker use: A secondary data analysis». *Clinical Therapeutics* 28, n.º 10 (2006): 1736-46. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.10.015.

Luzón Peña, Diego Manuel. *Curso de Derecho Penal. Parte General*. Madrid: Universitas, 1996.

McKinnon, Ross A, Matthew Cook, Winston Liauw, Mona Marabani, Ian C Marschner, Nicolle H Packer, y Johannes B Prins. «Biosimilarity and Interchangeability: Principles and Evidence: A Systematic Review». *BioDrugs : Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy* 32, n.º 1

(febrero de 2018): 27-52. https://doi.org/10.1007/s40259-017-0256-z.

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. «The supply of unlicensed medicinal products ("specials"): MHRA Guidance Note 14». Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 2014. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/373505/The_supply_of_unlicensed_medicinal_products__specials_.pdf.

Mercosur. Reglamento Técnico sobre la verificación de las buenas prácticas de investigación clínica. Resolución N° 129/996, Pub. L. No. Resolución N° 129/996 (1997). https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/institucional/normativa/resolucion-n-129996-mercosurgmcres-12996-estudios-clinicos.

Miller, Jennifer E., Joseph S. Ross, Kenneth I. Moch, y Arthur L. Caplan. «Characterizing Expanded Access and Compassionate Use Programs for Experimental Drugs». *BMC Research Notes* 10, n.º 1 (2017): 350. https://doi.org/10.1186/s13104-017-2687-5.

Ministerio de Salud. Amplían plazo establecido en la Segunda Disposición Complementaria del Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú, Decreto Supremo N° 011-2007-SA, Pub. L. No. Decreto Supremo N° 011-2007-SA (2007). https://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/Reglamento%20ensayos%20clinicos.pdf.

———. «Instructivo para el Ingreso de Medicamentos No Registrados. IN-13221-008. Versión 2.», 9 de septiembre de 2013. https://www.gub.uy/ministerio-

salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/2018-09/IN-13221-008%20Instructivo%20para%20el%20Ingreso%20de%20Medicamento%20No%20Registrado.pdf.

———. Modifican el Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú, Decreto Supremo N.º 006-2007-SA, Pub. L. No. Decreto Supremo N.º 006-2007-SA (2007). https://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/Reglamento%20ensayos%20clinicos.pdf.

———. Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú, Decreto Supremo N.º 017-2006-SA, Pub. L. No. Decreto Supremo N.º 017-2006-SA (2006). https://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/Reglamento%20ensayos%20clinicos.pdf.

———. Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Coséticos, Pub. L. No. Decreto 1876 (1995). https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=122446.

Ministerio de Salud, y Instituto Nacional de Salud. Aprueban Reglamento de Ensayos Clínicos, Decreto Supremo N° 021-2017-SA, Pub. L. No. Decreto Supremo N° 021-2017-SA (2017). https://repositorio.ins.gob.pe/xmlui/bitstream/handle/INS/1113/ENSAYOS%20CL%c3%8dNICOS%202018.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

———. «Manual de Procedimientos para la Realización de Ensayos Clínicos en el Perú», 2012. https://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/Manual%20de%20Proc%20para%20la%20realizacion%20de%20ensayos%20clinicos.pdf.

———. «Reglamento de Ensayos Clínicos. Integra el DS 017-2006-S.A, el DS 006-2007-S.A y el DS 011-2007-S.A», 2010. https://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/Reglamento%20ensayos%20clinicos.pdf.

Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación, y Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. «Indicaciones Médicas Fuera de Prospecto», 30 de marzo de 2016. http://www.anmat.gov.ar/comunicados/indicaciones_de_medicamentos_fp.pdf.

Ministerio de Salud y Bienestar Familiar de la India. Reglamento de Nuevas Drogas y Ensayos Clínicos. GSR 227 (E)., Pub. L. No. GSR 227 (E) (2019). https://cdsco.gov.in/opencms/export/sites/CDSCO_WEB/Pdf-documents/NewDrugs_CTRules_2019.pdf.

Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 5521 “Por la cual se define, aclara y actualiza integralmente el Plan Obligatorio de Salud (POS), Pub. L. No. Resolución 5521 (2013). https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-5521-de-2013.pdf.

Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente., Pub. L. No. Real Decreto 1345/2007, BOE-A-2007-19249 (2007). https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2007-

19249#:~:text=A%2D2007%2D19249-,Real%20Decreto%201345%2F2007%2C%20de%2011%20de%20octubre%2C%20por,de%20uso%20humano%20fabricados%20industrialmente.

Ministerio de Sanidad y Política Social. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, Pub. L. No. BOE-A-2009-12002 (2009). https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2009-12002.

Ministerio del Interior y Salud. Ley danesa de medicamentos, Pub. L. No. LBK N° 99 (2018). https://www.sabin.org/sites/sabin.org/files/documents/TheDanishMedicinesAct.pdf.

Ministerio Federal de Salud. Ordenanza sobre la comercialización de medicamentos no autorizados para uso compasivo (2010). https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/EN/Drugs/licensing/clinicalTrials/compUse/AMHV_en.pdf?__blob=publicationFile.

Monedero Mateo, María Antonia. «Uso Compasivo.» *Formación continuada para farmacéuticos de hospital* 2, n.º 5 (1007): 108-15.

Mora, Freddy Arias, y Randall Madrigal Madrigal. «Acceso a información de los registros sanitarios de medicamentos en el marco del derecho a la protección de la salud». *Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário* 10, n.º 4 (16 de noviembre de 2021): 84-98. https://doi.org/10.17566/ciads.v10i4.814.

Mosegui, Gabriela Bittencourt Gonzalez, y Fernando Antoñanzas. «Normatização de programas de acesso expandido e uso compassivo de medicamentos na América do Sul». *Revista Panamericana de Salud Pública* 43

(2019): e57. https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.57.

National Archives and Records Administration's Office of the Federal Register, y Government Publishing Office. «Subpart I - Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use Source:74 FR 40942, Aug. 13, 2009, unless otherwise noted.» Electronic Code of Federal Regulations, 2022. https://ecfr.io/Title-21/Part-312/Subpart-I.

Pandolfini, C, P Impicciatore, D Provasi, F Rocchi, R Campi, M Bonati, y talian Paediatric Off-label Collaborative Group. «Off-Label Use of Drugs in Italy: A Prospective, Observational and Multicentre Study». *Acta Paediatrica* 91, n.º 2 (2002): 339-47. https://doi.org/10.1080/08035250252834030.

Parlamento Europeo y el Consejo. Reglamento 726/2004/EC del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a los procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea una Agencia Europea de Medicamentos, Pub. L. No. 726/2004, 1 (2004). https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:02004R0726-20130605&from=GA.

———. Reglamento 2001/83/EC del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a los productos medicinales para uso humano, Pub. L. No. 2001/83/EC, 67 (2001). https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf.

Patil, Sanjaykumar. «Early Access Programs: Benefits, Challenges, and Key Considerations for Successful Implementation». *Perspectives in Clinical Research* 7, n.º 1 (2016): 4-8. https://doi.org/10.4103/2229-3485.173779.

Peckham, Alyssa M, Kirk E Evoy, Leslie Ochs, y Jordan R Covvey. «Gabapentin for Off-Label Use: Evidence-Based or Cause for Concern?» *Substance Abuse: Research and Treatment* 12 (enero de 2018): 1-8. https://doi.org/10.1177/1178221818801311.

Poder Ejecutivo. Emite Formulario Terapéutico Nacional, Pub. L. No. 26139 (1997). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=64394&nValor3=74656&strTipM=TC.

———. Prohibición de venta de los medicamentos que contengan cloroquina, hidroxicloroquina o ivermectina sin receta médica, Pub. L. No. Decreto Ejecutivo N° 42288-S (2020). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=91013&nValor3=120085&strTipM=TC.

———. Publica Resolución N° 333-2013 (COMIECO-LXVI) de 12/12 /2013 y anexos: Reg.RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos, Medicamentos para uso humano. Req. Reg. Sanitario anexo 1. Procedimiento para Reconocimiento Mutuo de Reg. Sanitarios medicamentos anexo 2, Pub. L. No. N° 38414-COMEX-MEIC-S (2014). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=77461&nValor3=0&strTipM=TC.

———. Reforma Reglamento Establecimientos Farmacéuticos Privados, Pub. L. No. Decreto Ejecutivo 27201 (1998). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=29048&nValor3=30722&strTipM=TC.

———. Reglamento a la Ley de Información No Divulgada, Pub. L. No. Decreto Ejecutivo 34927 (2008). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=64524&nValor3=74917&strTipM=TC.

———. Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica, Pub. L. No. Decreto Ejecutivo Nº 39061-S (2015). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=79779.

———. Reglamento de control estatal de Medicamentos, Pub. L. No. Decreto Ejecutivo 29444-S (2001). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=46283.

———. Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos Privados, Pub. L. No. Decreto Ejecutivo 16765 (1985). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=59397.

———. Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos, Pub. L. No. Decreto Ejecutivo 28466 (2000). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=43444.

———. Reglamento de la visita médica, Pub. L. No. Decreto Ejecutivo 26374 (1997). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=43944&nValor3=46297&strTipM=TC.

———. Reglamento del Formulario Terapeútico Nacional, Pub. L. No. 13878 (1982). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=18090&nValor3=19302&strTipM=TC.

———. Reglamento del Formulario Terapéutico Nacional, Pub. L. No. 19343 (1989). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=18802&nValor3=0&strTipM=TC.

———. Reglamento para el registro sanitario de los medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica, Pub. L. No. Decreto Ejecutivo 32470 (2005). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=55246.

———. Reglamento para la autorización para la importación y adquisición de medicamentos no registrados, Pub. L. No. Nº 36358-S (2010). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=69580.

———. Reglamento para la autorización sanitaria para el desalmacenaje y adquisición de medicamentos no registrados por entidades estatales con funciones de salud pública o seguridad social y para la autorización del desalmacenaje en caso de necesidad pública, Pub. L. No. 42751 (2020). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=93250&nValor3=0&strTipM=TC.

———. Reglamento para la autorización y control sanitario de la publicidad de productos de interés sanitario, Pub. L. No. Decreto Ejecutivo 36868 (2011). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=71585&nValor3=86939&strTipM=TC.

———. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso Humano. Nº 36638-COMEX-S-MEIC, Nº 36638-COMEX-S-MEIC § (2011). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=70606&nValor3=85364&strTipM=TC.

———. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.39:06 Productos

Farmacéuticos. Reglamento de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos, Pub. L. No. Decreto Ejecutivo 33725 (2007). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=59896&nValor3=75461&strTipM=TC.

———. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.47:07 Productos Farmacéuticos, Medicamentos para Uso Humano, Verificación de la Calidad, Pub. L. No. Decreto Ejecutivo 34480 (2008). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=63033&nValor3=72240&strTipM=TC.

———. Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos, Pub. L. No. Decreto Ejecutivo Nº 37006-S (2011). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=72232&nValor3=113189&strTipM=TC.

———. RTCA 11.01.02:04 Productos Farmacéuticos Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano, Decreto Ejecutivo 38414, N° 38414-COMEX-MEIC- S., Pub. L. No. 37081 (2012). http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=72437.

———. Sustituye Anexo Reglamento Formulario Terapéutico Nacional, Pub. L. No. 23806 (1994).

http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=21693&nValor3=74669&strTipM=TC.

Poder Legislativo. De Productos para la Salud y Otros, Pub. L. No. Ley Nº 1.119 (1997). http://www.cicad.oas.org/fortalecimiento_institucional/legislations/PDF/PY/ley_1119.pdf.

Procuraduría General de la República de Costa Rica. Dictamen C-252-2015. Expediente C-252-2015. 11 de setiembre de 2015., http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Pronunciamiento/pro_ficha.aspx?param1=PRD&param6=1&nDictamen=19149&strTipM=T (2015).

Real Decreto Legislativo 1/2007, de 16 de noviembre, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley General para la Defensa de los Consumidores y Usuarios y otras leyes complementarias, Pub. L. No. BOE-A-2007-20555 (2007). https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2007-20555#top.

Right to Try Act of 2017, Pub. L. No. S 204, 115 (2018). https://www.congress.gov/bill/115th-congress/senate-bill/204?r=1.

Riley, James B, y Aaron P Basilius. «Physicians' liability for off-label prescriptions». *Hematology & Oncology News & Issues* 6, n.º 5 (2007): 24-27.

Roehr, B. «Free Speech Rights Outweigh Restrictions on Promoting Drugs off Label, Court Rules». *BMJ* 345, n.º 1 (6 de diciembre de 2012): e8324. https://doi.org/doi.org/10.1136/bmj.e8324.

Romeo Casabona, Carlos María. *Enciclopedia de Bioderecho y Bioética*. Granada, España: Comares, 2011.

Romero Casabona, C. M. *El Médico y el Derecho Penal I. La actividad curativa.* Ed. Bosch, 1981.

Sala Constitucional de la Corte Suprema de Justicia. Sentencia 00368 - 2014. Expediente 14-000307-0007-CO. 14 de Enero del 2014., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-596358 (2014).

———. Sentencia 00683 - 2016. Expediente 15-018608-0007-CO. 19 de Enero del 2016., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-657475 (2016).

———. Sentencia 01003 - 2008. Expediente 04-011870-0007-CO. 23 de Enero de 2008., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-407622 (2008).

———. Sentencia 02208 - 2018. Expediente 17-020077-0007-CO. 13 de Febrero de 2018., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-737973 (2018).

———. Sentencia 02811 - 2002. Expediente 01-011827-0007-CO. 19 de Marzo del 2002., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-189218 (2002).

———. Sentencia 03144 - 2022. Expediente 22-002042-0007-CO. 09 de Febrero del 2022., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-1071846 (2022).

———. Sentencia 03363 - 2004. Expediente 04-002082-0007-CO. 31 de Marzo de 2004, https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-263928

(2004).

———. Sentencia 03482 - 2003. Expediente 00-002911-0007-CO. 02 de Mayo del 2003., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-240496 (2003).

———. Sentencia 03522 - 2014. Expediente 13-008800-0007-CO. 14 de Marzo del 2014., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-605062 (2014).

———. Sentencia 04404 - 2019. Expediente 19-002793-0007-CO. 12 de Marzo del 2019., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-908765 (2019).

———. Sentencia 05402 - 2008. Expediente 08-005135-0007-CO. 09 de Abril del 2008., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-408102 (2008).

———. Sentencia 05605 - 2019. Expediente 19-002105-0007-CO. 29 de Marzo del 2019., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-912171 (2019).

———. Sentencia 05970 - 2012. Expediente 12-005016-0007-CO. 09 de Mayo del 2012, https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-608423 (2012).

———. Sentencia 06847 - 1998. Expediente 95-002471-0007-CO. 24 de Setiembre del 1998., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-

82631 (1998).

———. Sentencia 07471 - 2014. Expediente 14-005715-0007-CO. 28 de Mayo de 2014., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-608893 (2014).

———. Sentencia 09027 - 2012. Expediente 12-007790-0007-CO. 29 de Junio de 2012., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-545321 (2012).

———. Sentencia 11560 - 2013. Expediente 13-008810-0007-CO. 30 de Agosto del 2013., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-585585 (2013).

———. Sentencia 12140 - 2017. Expediente 17-008507-0007-CO. 01 de Agosto del 2017., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-718973 (2017).

———. Sentencia 12226 - 2001. Expediente 99-001713-0007-CO. 28 de Noviembre del 2001., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-184389 (2001).

———. Sentencia 12384 - 2011. Expediente 10-013013-0007-CO. 09 de Setiembre del 2011., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-524585 (2011).

———. Sentencia 13224 - 2019. Expediente 19-010703-0007-CO. 17 de Julio del 2019., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-927137

(2019).

———. Sentencia 13750 - 2015. Expediente 15-010113-0007-CO. 01 de Setiembre del 2015., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-648360 (2015).

———. Sentencia 14280 - 2019. Expediente 19-008130-0007-CO. 31 de Julio del 2019., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-928654 (2019).

———. Sentencia 14281 - 2019. Expediente 19-008275-0007-CO. 31 de Julio del 2019., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-928968 (2019).

———. Sentencia 15485 - 2013. Expediente 13-008800-0007-CO. 26 de Noviembre del 2013., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-674857 (2013).

———. Sentencia 15964 - 2019. Expediente 19-013219-0007-CO. 27 de Agosto del 2019., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-934060 (2019).

———. Sentencia 16878 - 2009. Expediente 09-015147-0007-CO. 04 de Noviembre del 2009., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-468684 (2009).

———. Sentencia 21264 - 2021. Expediente 21-015339-0007-CO. 24 de Setiembre del 2021., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-

1052177 (2021).

———. Sentencia 22984 - 2021. Expediente 21-013486-0007-CO. 15 de Octubre del 2021., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-1055441 (2021).

———. Sentencia 25437 - 2021. Expediente 21-020459-0007-CO., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-1061263 (2021).

———. Sentencia 26950 - 2021. Expediente 21-021332-0007-CO. 30 de Noviembre del 2021., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0007-1063654 (2021).

Sala Primera de la Corte Suprema de Justicia. Sentencia 00007 - 1995. Expediente 95-000007-0004-CA. 13 de Enero del 1995., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0034-162441 (1995).

———. Sentencia 00219 - 2016. Expediente 12-006163-1027-CA. 10 de Marzo del 2016., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0034-666198 (2016).

Sala Primera de la Corte Suprema de Justicia. Sentencia 00259 - 2019. Expediente 09-001352-1027-CA. 20 de Marzo del 2019., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0004-912082 (2019).

Sala Primera de la Corte Suprema de Justicia. Sentencia 00584-F-2005. Expediente 97-000736-0163-CA. 11 de agosto del 2005., https://salaprimera.poder-

judicial.go.cr/phocadownload/Textos_fallos_relevantes/Archivos_pdf/0584-f-05.pdf (2005).

———. Sentencia 00590 - 2005. Expediente 00-000578-0163-CA. 17 de Agosto del 2005., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0034-341952 (2005).

———. Sentencia 00875 - 2007. Expediente 02-000259-0163-CA. 14 de Diciembre del 2007., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0034-400897 (2007).

———. Sentencia 01102 - 2010. Expediente 03-000823-0163-CA. 14 de Setiembre del 2010., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0034-491775 (2010).

Sala Tercera de la Corte Suprema de Justicia. Sentencia 00791 - 2001. Expediente 97-000194-0395-PE. 20 de Agosto del 2001., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0034-230310 (2001).

———. Sentencia 00950 - 2010. Expediente 02-022896-0042-PE. 09 de Setiembre del 2010., https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0034-500768 (2010).

Santasusana, Jordi Faus, y José Vida Fernández. *Tratado de Derecho Farmacéutico*. 1.ª ed. España: Aranzadi, 2017.

Schirm, Eric, Hilde Tobi, y Lolkje T.W. de Jong-van den Berg. «Risk factors for unlicensed and off-label drug use in children outside the hospital». *Pediatrics* 111, n.º 2 (2003): 291-95. https://doi.org/10.1542/peds.111.2.291.

Scolari, MJ. «Redescubriendo viejos conocidos: el posible papel de la hidroxicloroquina, cloroquina, ivermectina y teicoplanina en el tratamiento del COVID-19». *Revista de la OFIL* 30, n.º 2 (15 de marzo de 2021): 127-30. https://dx.doi.org/10.4321/s1699-714x2020000200012.

Sekhon, Bhupinder, y Vikrant Saluja. «Biosimilars: An Overview». *Biosimilars* 1 (marzo de 2011): 1-11. https://doi.org/10.2147/BS.S16120.

Servicio Público Federal de Salud, Seguridad de la Cadena Alimentaria y Medio Ambiente. Real Decreto relativo a medicamentos para uso humano y veterinario, Pub. L. No. 2006023298 (2006). https://www.ejustice.just.fgov.be/cgi/article_body.pl?numac=2006023298&caller=list&article_lang=F&row_id=1&numero=1&pub_date=2006-12-22&value%3D%22%22=&ddfm=12&language=fr&fr=f&choix1=ET&choix2=ET&fromtab=+moftxt&trier=promulgation&text1=M%E9dicaments&ddda=2006&sql=dd+between+date%272006-12-14%27+and+date%272006-12-14%27++and+%28+%28+htit+contains++%28+%27M%E9dicaments%27%29+++++%29+or+%28+text+contains++%28+%27M%E9dicaments%27%29++++++%29+%29&rech=2&tri=dd+AS+RANK+&ddfa=2006&dddj=14&dddm=12&ddfj=14#top.

Shah, Samir S., Matthew Hall, Denise M. Goodman, Pamela Feuer, Vidya Sharma, Crayton Fargason Jr, Daniel Hyman, et al. «Error in Table 2 in: Off-label Drug Use in Hospitalized Children». *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 161, n.º 7 (1 de julio de 2007): 655-655. https://doi.org/10.1001/archpedi.161.7.655.

———. «Off-label Drug Use in Hospitalized Children». *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 161, n.º 3 (1 de marzo de 2007): 282-90. https://doi.org/10.1001/archpedi.161.3.282.

Shimazawa, Rumiko, y Masayuki Ikeda. «Japanese Regulatory System for Approval of Off-Label Drug Use: Evaluation of Safety and Effectiveness in Literature-Based Applications». *Clinical Therapeutics* 34, n.º 10 (2012): 2104-16. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.09.004.

Shojaei, Amirahmad, y Pooneh Salari. «COVID-19 and off label use of drugs: an ethical viewpoint». *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 28, n.º 2 (8 de mayo de 2020): 789-93. https://doi.org/10.1007/s40199-020-00351-y.

Silva Nobre, Patricia Fernandes da. «Prescrição Off-Label no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos». *Ciência & Saúde Coletiva* 18, n.º 3 (2013): 847-54. https://doi.org/10.1590/S1413-81232013000300030.

Silveira, Marilusa Cunha da. «Off Label Use of Medicines in Brazil». Doctorado, Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca., 2019. https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/39683.

Singh, Manmohan, Ankita Jain, Wade Fang, Peter Ong, Roberto Uehara, y Jingming Zhong. «Educational Needs, Perception, and Perspectives of Oncologists Regarding Compassionate Use Programs in Asia». *Current Medical Research and Opinion* 37, n.º 9 (2 de septiembre de 2021): 1609-15. https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1941827.

Soto, Alonso. «Cuando la vehemencia supera la evidencia: el caso del uso de hidroxicloroquina para el tratamiento del COVID-19». *Acta Médica Peruana* 37, n.º 1 (25 de marzo de 2020): 110-11. https://doi.org/10.35663/amp.2020.371.914.

Stafford, Randall S. «Regulating Off-Label Drug Use — Rethinking the Role of the FDA». *New England Journal of Medicine* 358, n.º 14 (3 de abril de 2008): 1427-29. https://doi.org/10.1056/NEJMp0802107.

Steinman, Michael A., Lisa A. Bero, Mary-Margaret Chren, y C. Seth Landefeld. «Narrative Review: The Promotion of Gabapentin: An Analysis of Internal Industry Documents». *Annals of Internal Medicine* 145, n.º 4 (15 de agosto de 2006): 284-93. https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00008.

Stone, Kimberly J, Anthony J Viera, y Christopher L Parman. «Off-label applications for SSRIs». *American Family Physician* 68, n.º 3 (2003): 498-504.

Sutherland, Adam, y Stephen Waldek. «It is time to review how unlicensed medicines are used». *European Journal of Clinical Pharmacology* 71, n.º 9 (septiembre de 2015): 1029-35. https://doi.org/10.1007/s00228-015-1886-z.

The Human Medicines Regulations 2012, Pub. L. No. 2012 No. 1916 (2012). https://www.legislation.gov.uk/uksi/2012/1916/contents.

The Paul-Ehrlich-Institut. «Medic-i-nal Prod-ucts». The Paul-Ehrlich-Institut. Accedido 13 de enero de 2022. https://www.pei.de/EN/medicinal-products/medicinal-products-node.html;jsessionid=FCE3AA7FD05FB00068AC135D7ABC01B7.intranet242.

Therapeutic Goods Administration. «Authorised Prescribers». Australian Government. Department of Health. Therapeutic Goods Administration, 19 de enero de 2022. https://www.tga.gov.au/form/authorised-prescribers.
———. «Special Access Scheme». Australian Government. Department of Health. Therapeutic Goods Administration, 18 de febrero de 2022. https://www.tga.gov.au/form/special-access-scheme.

Transformación en ley, con modificaciones, del decreto-ley de 30 de septiembre de 2003, n. 269, que contiene disposiciones urgentes para favorecer el desarrollo y corregir el rumbo de las cuentas públicas, Pub. L. No. Ley 326/2003 (2003). https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:legge:2003-11-24;326!vig=.
Tribunal Segundo Civil Sección I. Sentencia 00266 - 2009. Expediente 05-001268-0182-CI. 22 de Mayo del 2009, https://nexuspj.poder-judicial.go.cr/document/sen-1-0034-444140 (2009).

Tribunal Superior Pendal de Pérez Zeledón. Sentencia 00087-1985. 4 de junio de 1985. (4 de junio de 1985).

Tumer, Sean, Anthony J Nunn, y Imti Choonara. «Unlicensed drug use in children in the UK». *Paediatric and Perinatal Drug Therapy* 1, n.º 1 (mayo de 1997): 52-55.

Turner, Sean, Alexandra Longworth, Anthony J Nunn, y Imti Choonara. «Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study». *BMJ* 316 (1998): 343-45. https://doi.org/10.1136/bmj.316.7128.343.

United States ex rel. Amy Bergman, et al. v. Abbott Laboratories, Civil Action No. 2:09-cv-04264999 (E.D. Pa., No. 2:09-cv-04264999 (Tribunal de distritito para el distrito este de Pennsylvania de los Estados Unidos 26 de octubre de 2018).

United States of America v. Janssen Pharmaceuticals, Inc. (Tribunal de distritito para el distrito este de Pennsylvania de los Estados Unidos 2013).
United States v Caronia, No. 09-5006-cr (2nd Cir, 2012)., No. 09-5006-cr (Fiscalía de los Estados Unidos del Distrito Este de Nueva York 2 de diciembre de 2010).

US Ex Rel. Franklin v. Parke-Davis, 147 F. Supp. 2d 39 (D. Mass. 2001), No. 96-CV-11651-PBS (U.S. District Court for the District of Massachusetts 25 de junio de 2001).

U.S Food & Drug Administration. «Charging for Investigational Drugs Under an IND - Questions and Answers». Charging for Investigational Drugs Under an IND - Questions and Answers. Charging for Investigational Drugs Under an IND - Questions and Answers, 5 de abril de 2020. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/charging-investigational-drugs-under-ind-questions-and-answers.

———. «Expanded Access (Compassionate use)». Expanded Access. Expanded Access, 23 de marzo de 2021. https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/expanded-access.

Vanegas, Egdda Patricia, Ángela Patricia Acosta, Claudia Patricia Vaca González, José Julián López Gutiérrez, Laura Angélica Pineda, Javier Humberto Guzmán, y Alejandro Gaviria. «Propuesta de un modelo de gestión de medicamentos en indicaciones no registradas en Colombia». *Pan American Journal of Public Health* 39, n.º 5 (2016): 274-80.

Villacampa Estiarte, Carolina. *Responsabilidad penal del personal sanitario*.

Pamplona: Editorial Aranzadi, 2003.

Wittich, Christopher M, Christopher M Burkle, y William L Lanier. «Ten Common Questions (and Their Answers) about off-Label Drug Use». *Mayo Clinic Proceedings* 87, n.º 10 (octubre de 2012): 982-90. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.04.017.

World Health Organization. «Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for drug regulatory authorities –regulatory support series no. 005». WHO Technical Report Series, 2010. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GoodDistributionPracticesTRS957Annex5.pdf.

Zaffaroni, Eugenio Raúl. *Manual de Derecho Penal: Parte General*. 1 ed. Buenos Aires: Ediar, 2005.

Zettler, Patricia J., y Henry T. Greely. «The Strange Allure of State “Right-to-Try” Laws». *JAMA Internal Medicine* 174, n.º 12 (1 de diciembre de 2014): 1885-86. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.5767.