La Ciencia detrás de la Producción y Caducidad de los Medicamentos

The science behind the production and expiration of medicines

Rodrigo Enríquez Meza[1]

Resumen

El presente documento describe cómo la ciencia contribuye a la producción de nuevos medicamentos y resalta la importancia de considerar la fecha de caducidad de los mismos. Por lo cual, se inicia con una presentación de las etapas investigativas involucradas en la creación de un nuevo producto farmacéutico destinado al mercado. Seguidamente, se aborda la razón por la cual los medicamentos deben incluir una fecha de vencimiento en su etiqueta. Finalmente, se exponen las conclusiones sobre los hallazgos científicos actuales relacionados con la fecha de caducidad de los medicamentos.

Palabras clave: caducidad, efectividad, investigación, medicamentos, seguridad.

Abstract

This paper examines how science contributes to the production of new drugs and the critical importance of expiration dates in drug products. The study first outlines the sequential research phases involved in creating new

1 Médico y Cirujano, Universidad del Cauca. Magíster en Educación desde la Diversidad, Universidad de Manizales. Docente Medio Tiempo, Licenciatura en Educación Física, Facultad de Educación, Universidad CESMAG. Áreas de interés: ciencias biológicas. Correo electrónico: renriquez43@hotmail.com

Publicaciones recientes:

- Enríquez Meza, R. (2020). La glucosa en el cuerpo humano. *Revista Institucional Tiempos Nuevos, 25*(27), 43-53.
- Enríquez Meza, R. (2022). Adrenalina. Hormona y neurotransmisor fundamental en el ejercicio y los deportes. *Revista Institucional Tiempos Nuevos, 27*(29), 70-81.

Revista Institucional Tiempos Nuevos
Año 29, No. 31 – Diciembre de 2024, ISSN 2981-6823 (En línea)
https://doi.org/10.15658/rev.inst.tiempnuevos24.12293107 / pp. 132-145

pharmaceutical compounds for commercial use. The discussion then addresses the rationale behind mandatory expiration dates on drug labels. Finally, this article concludes that its findings contribute to ongoing discussions about pharmaceutical shelf-life.

Keywords: expiration, effectiveness, research, drugs, safety.

Introducción

El presente artículo contiene información sobre las diversas etapas que debe atravesar un medicamento para ser comercializado en cualquier lugar del mundo. Seguidamente, se aborda la razón subyacente detrás de la necesidad de una fecha de caducidad en los medicamentos, destacando su importancia para la salud humana. Finalmente, se presentan conclusiones acerca de las realidades científicamente asociados al consumo de medicamentos vencidos, tanto para los individuos como para la sociedad en general.

El objetivo fundamental de este escrito es dar a conocer, a la población en general, sobre la elaboración de productos farmacéuticos, resaltando la relevancia de la fecha de caducidad y la necesidad de su correcta utilización y almacenamiento en los hogares.

La importancia de este documento radica en su aporte a una comprensión más profunda acerca de la producción de nuevos medicamentos y la realidad de la fecha de caducidad de los mismos, con el objetivo de promover un uso adecuado de estos por parte de la sociedad en su conjunto.

Etapas en la Investigación de Nuevos Medicamentos

Existe la creencia de que, una vez superada la fecha de vencimiento de los medicamentos, estos pierden su eficacia y pueden provocar reacciones adversas en los seres humanos, pero ¿cuál es la realidad sobre la fecha de expiración de los medicamentos?

De acuerdo con Jaramillo et al. (2006), "técnicamente, la fecha de vencimiento es una aplicación e interpretación directa de los resultados obtenidos a partir de los estudios de estabilidad" (p. 277) que se realizan a los productos farmacéuticos, y que después de varios años de investigación, salen al comercio bajo vigilancia de los entes de control que autorizan su uso en cada país. De tal manera que, inicialmente, es pertinente asegurar que todos los medicamentos antes de salir al mercado son muy bien estudiados por la industria farmacéutica a través de diferentes procesos investigativos, los cuales comienzan en una etapa preclínica, en la que:

> Se ensaya exhaustivamente el compuesto seleccionado para evaluar la seguridad de su administración en humanos y su actividad farmacológica. La fase preclínica incluye ensayos en células o tejidos (in vitro), modelos computacionales (in silico), pruebas físico-químicos (in chimico) y/o en organismos vivos (in vivo) con la finalidad de conocer la actividad farmacológica y la toxicología del medicamento seleccionado. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2021, párr. 1)

Todos estos ensayos buscan garantizar a los seres humanos que los nuevos fármacos sean eficaces y seguros. La eficacia tiene que ver con que la sustancia cumpla con los efectos deseados en el organismo; para la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2011), "la eficacia de un tratamiento se define como su capacidad para modificar favorablemente un síntoma, el pronóstico o el curso clínico de una enfermedad" (p.18). Por su parte, la seguridad tiene que ver con la no presencia de efectos adversos, indeseados o tóxicos, los cuales, según la OMS (2011), en la mayoría, "dependen del mecanismo de acción del fármaco y por lo tanto guardan relación con la dosis" (p. 27). Por tanto, los ensayos clínicos desempeñan un papel fundamental en la garantía de que los nuevos fármacos sean tanto eficaces como seguros para los seres humanos; estos aspectos son cruciales para proteger la salud y el bienestar de los pacientes y para asegurar la calidad de la atención médica.

Revista Institucional Tiempos Nuevos
Año 29, No. 31 – Diciembre de 2024, ISSN 2981-6823 (En línea)
https://doi.org/10.15658/rev.inst.tiempnuevos24.12293107 / pp. 132-145

Cuando un nuevo medicamento supera la etapa preclínica, pasa a una segunda etapa de investigación conocida como ensayos clínicos, en el que se autoriza el uso en seres humanos y se deben cumplir con cuatro fases: "las fases de los estudios clínicos pre comercialización son 3 (Fase I, II y III), una cuarta fase (Fase IV), son los estudios que se realizan post comercialización o sea después de la aprobación del medicamento" (Vera, 2022, p. 60-61). Por lo cual, todo medicamento que sale al mercado debe haber superado las primeras tres fases, y cuando son comercializados, aún siguen siendo investigados al ser usados por un mayor número de pacientes en condiciones reales.

Vera (2022) asegura que, "el propósito de la fase I es evaluar la seguridad del fármaco, obtener información de carácter farmacocinético (comportamiento del fármaco dentro de nuestro cuerpo) y conocer los rangos de dosis seguros del fármaco" (p. 61). En relación con la farmacocinética, la OMS (2011) afirma que "se trata de las acciones del organismo sobre el fármaco, a través del estudio de los procesos de Adsorción, Distribución, Metabolismo y Excreción (ADME)" (p. 83), y más adelante concluye que "la farmacocinética determina con qué frecuencia, en qué cantidad y forma de administración y durante cuánto tiempo se debe administrar el fármaco para alcanzar y mantener la concentración plasmática requerida" (p. 83). Para esta primera fase se incluyen, generalmente, un pequeño número de personas adultas, sanas, voluntarias y de sexo masculino, en ellas se trata de identificar la dosis del medicamento; bajo la supervisión médica constante, esta fase suele durar entre uno y dos años. Dicha fase se subdivide en: fase Ia, en la que se evalúa la farmacocinética y la tolerancia del medicamento; y una fase Ib, en la que se busca la dosis máxima tolerada por los seres humanos.

La fase II de desarrollo de medicamentos es un paso crucial en el proceso de evaluación de nuevos tratamientos. A diferencia de la fase I, donde se realizan pruebas preliminares de seguridad en un pequeño número de vo-

luntarios sanos, la fase II se centra en la evaluación de la eficacia y seguridad del medicamento en una población más amplia de pacientes que padecen la enfermedad o condición que se pretende tratar. Este aumento en el tamaño de la muestra permite una mejor comprensión de cómo responde el fármaco en condiciones más representativas de la realidad clínica; en ella se "evalúa la eficacia y seguridad del medicamento con más pacientes que en el ensayo de fase I. El objetivo de esta fase es probar la eficacia del fármaco y determinar el régimen de dosificación óptima" (Vera, 2022, p. 61), esto implica probar diferentes dosis y frecuencias de administración para encontrar el equilibrio adecuado entre eficacia y seguridad.

Además, durante esta etapa, los investigadores se enfocan en identificar posibles efectos adversos significativos que puedan surgir con el uso del medicamento, lo que contribuye a la evaluación integral de su perfil de seguridad. Este proceso forma parte de la farmacodinámica, una rama de las ciencias que, según la OMS (2011), determina tanto la eficacia como los efectos adversos de los fármacos, así como las concentraciones a las que estos efectos se producen. Para evaluar la eficacia y seguridad del medicamento, los ensayos de fase II suelen incluir grupos de control, donde se compara el efecto del nuevo tratamiento con placebos (sustancias inertes sin actividad farmacológica). Estos estudios se diseñan cuidadosamente para minimizar el sesgo y garantizar que los resultados sean confiables y significativos. Aunque los grupos de pacientes en la fase II suelen ser más grandes que en la fase I, aún pueden ser relativamente pequeños en comparación con los ensayos de fase posterior, lo que permite una evaluación más detallada y controlada de la eficacia y seguridad del medicamento en un entorno clínico.

Ya en la fase III, antes de la comercialización, se confirman los beneficios terapéuticos y la seguridad del nuevo fármaco. "El fin de esta fase es comparar la eficacia terapéutica del fármaco con un tratamiento de referencia

Revista Institucional Tiempos Nuevos
Año 29, No. 31 – Diciembre de 2024, ISSN 2981-6823 (En línea)
https://doi.org/10.15658/rev.inst.tiempnuevos24.12293107 / pp. 132-145

(si lo hay) o con un placebo (cuando no hay terapia alternativa)" (Vera, 2022, p. 61). Entonces, se puede asegurar que en esta fase el objetivo principal es comparar directamente el medicamento en investigación con un tratamiento de referencia estándar o, en ausencia de una opción terapéutica establecida, con un placebo. Esto permite evaluar de manera más precisa si el nuevo medicamento ofrece beneficios terapéuticos significativos en comparación con las opciones existentes o si es superior a la falta de tratamiento. Para garantizar la validez y fiabilidad de los resultados, los estudios de fase III suelen llevarse a cabo con un grupo grande y diverso de pacientes, representativo de la población a la que se destinará el medicamento una vez comercializado.

Estos ensayos clínicos suelen ser multicéntricos, lo que significa que se llevan a cabo en múltiples centros médicos o instituciones para aumentar la generalización de los hallazgos y la diversidad de los participantes. Además, muchos de estos estudios son de tipo doble ciego, lo que significa que ni los pacientes ni los investigadores conocen qué tratamiento está recibiendo cada individuo, lo que ayuda a evitar sesgos y garantizar la objetividad en la evaluación de los resultados. "Son estudios de gran cantidad de pacientes, multicéntricos, controlados, en ellos se determina el perfil terapéutico del medicamento, dosis, forma farmacéutica, eventos adversos, contraindicaciones y precauciones" (Vera, 2022, p. 62). Esta información es fundamental para comprender completamente el perfil terapéutico del medicamento y proporciona la base para las recomendaciones de dosificación y uso una vez que se aprueba su comercialización.

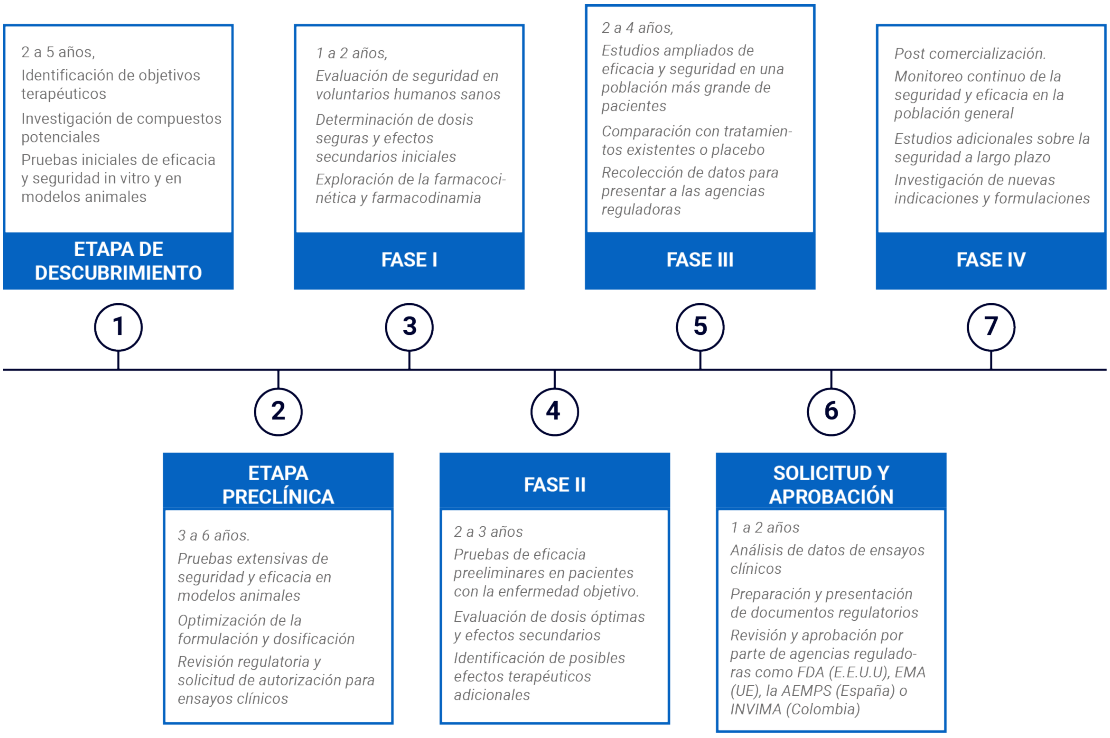
Luego de que se completa con éxito la fase III y se demuestra la eficacia y seguridad del medicamento de manera convincente, las autoridades reguladoras de cada país asumen la responsabilidad de evaluar los datos y decidir si aprueban la comercialización del medicamento. Este proceso implica una revisión exhaustiva de todos los datos clínicos disponibles para garan-

tizar que el medicamento cumpla con los estándares de seguridad y eficacia requeridos para su uso en la práctica clínica.

Después de aprobada la comercialización del medicamento, este sale al mercado para cumplir con la fase IV, “ensayos clínicos que persiguen aumentar el conocimiento del fármaco, su uso en una población mucho más amplia y nos permite identificar aspectos de seguridad muy poco frecuentes” (Vera, 2022, p. 62). Por ello, en esta fase se desarrollan ensayos clínicos diseñados para ampliar el conocimiento sobre el fármaco, no solo busca evaluar su eficacia y seguridad en una población mucho más amplia que la de los ensayos previos, sino que también permite identificar aspectos de seguridad extremadamente raros que pueden no haber sido evidentes en estudios anteriores. Además de monitorear los efectos del medicamento a largo plazo y en diferentes grupos de pacientes, estos ensayos pueden revelar interacciones con otros medicamentos o condiciones médicas que no se observaron durante los estudios iniciales de fase III. En resumen, la fase IV es crucial para comprender completamente el perfil de seguridad y eficacia de un medicamento una vez que se utiliza en la práctica clínica diaria, lo que proporciona datos valiosos para informar decisiones médicas y reguladoras.

Revista Institucional Tiempos Nuevos
Año 29, No. 31 – Diciembre de 2024, ISSN 2981-6823 (En línea)
https://doi.org/10.15658/rev.inst.tiempnuevos24.12293107 / pp. 132-145

Figura 1.
Línea de tiempo: Etapas en la investigación de medicamentos nuevos



Nota. Fuente: Autoría propia.

Fecha de Vencimiento de los Medicamentos

Todos estos estudios también contribuyen a establecer una fecha de vencimiento para el medicamento, que se determina según las características específicas del producto. En este sentido, desde 1982, la OMS ha establecido pautas que indican que las fechas de expiración deberían oscilar entre dos y cinco años. Sin embargo, en la actualidad, la mayoría de los medicamentos tienen un período de validez más corto, generalmente de dos a tres años (Kabbabe, 2018). Durante este lapso, se espera que el fabricante garantice que el principio activo del medicamento permanezca intacto, que no pierda su eficacia y que sea seguro para los pacientes, asegurando así la calidad y la seguridad del producto hasta su fecha de caducidad. Así mismo:

> Las legislaciones de los países exigen a la industria farmacéutica colocar la fecha de expiración a los medicamentos. Esa fecha corresponde exactamente al período en que el fabricante asegura y demuestra con estudios científicos rigurosos, que el producto conservará el 100% del principio activo, a pesar de ser sometido a condiciones ambientales adversas como luz solar, humedad y calor, durante su almacenaje o distribución. La fecha de expiración, por tanto, se refiere al vencimiento de una garantía de estabilidad y predecible efectividad. (Kabbabe, 2018, párr. 4)

Siendo entonces relevante destacar que, la importancia de la fecha de expiración en los medicamentos es que constituye una garantía de estabilidad y efectividad del principio activo, ya que esta fecha no es arbitraria, sino que se basa en estudios científicos rigurosos realizados por el fabricante para asegurar que el medicamento conserve su potencia y seguridad durante un período específico, incluso en condiciones ambientales adversas. Además, al destacar la influencia de factores como la luz solar, la humedad y el calor en la degradación del fármaco, se vislumbra la importancia de un adecuado almacenamiento y distribución para mantener la calidad del medicamento hasta su fecha de expiración. En resumen, la fecha de expiración no solo indica el límite temporal de uso seguro del medicamento, sino que también representa un compromiso del fabricante con la calidad y la eficacia del producto.

En el mismo sentido, es pertinente en este aparte citar a Jaramillo et al. (2006), quienes afirman en su libro que:

> La estabilidad se define entonces como la capacidad de un producto farmacéutico para conservar intactas sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biofarmacéuticas, dentro de límites especificados, a lo largo de un tiempo de conservación. Y aunque hay excepciones, en general se dice que 90% de la potencia marcada se reconoce como el nivel de potencia mínima aceptable. Es así que el principio

Revista Institucional Tiempos Nuevos
Año 29, No. 31 – Diciembre de 2024, ISSN 2981-6823 (En línea)
https://doi.org/10.15658/rev.inst.tiempnuevos24.12293107 / pp. 132-145

> activo deberá estar disponible durante toda la vida de almacenamiento esperada de la preparación. Pero una ruptura en el sistema físico puede llevar a la pérdida de la disponibilidad del medicamento para el paciente. (pp. 277-278)

Entonces, es posible afirmar que la fecha de vencimiento de los medicamentos está relacionada directamente con que el producto siga siendo eficaz; y para ello, es importante tener en cuenta muchos factores que influyen en la estabilidad de la sustancia y que permiten que, a pesar del paso del tiempo, el principio activo y sus excipientes no pierdan sus propiedades curativas. Con relación a estos factores, Jaramillo et al. (2006) aseguran que:

> Actualmente, se acepta en todo el mundo el uso de estudios cinéticos y predictivos de estabilidad para establecer, a través de ellos, las fechas confiables de vencimiento de los productos farmacéuticos; hay muchos factores que podrían incidir en su estabilidad, como: la interacción potencial entre los principios activos y excipientes, el proceso de elaboración, la forma de dosificación, el sistema de envases, revestimiento y cierre; las condiciones ambientales durante el transporte, almacenamiento y manipulación, y el tiempo transcurrido desde la elaboración hasta el uso del producto. Sin embargo, de todos éstos, la temperatura es el factor que más influye. (p. 278)

De esta manera, se debe tener en cuenta que, si bien el tiempo de fabricación es relevante, no es el único determinante de la caducidad de los productos farmacéuticos, siendo entonces un sin número de factores propios del medicamento los que influyen en la caducidad del mismo. Jaramillo et al. (2006) afirman que las propiedades químicas pueden alterar su integridad y, en consecuencia, modificar la potencia del ingrediente activo. Asimismo, las propiedades físicas originales, como la apariencia, uniformidad, disolución, color, entre otras, también pueden verse afectadas con el paso del tiempo. En cuanto

a las propiedades microbiológicas, señalan que pueden verse comprometidas la esterilidad y la resistencia al crecimiento bacteriano. Además, indican que las propiedades terapéuticas del producto pueden modificarse y que podrían producirse cambios en la toxicidad debido a la formación de productos tóxicos.

> Por lo general, los resultados de los estudios de estabilidad, en donde se evalúan las características físicas, químicas, microbiológicas y biofarmacéuticas del medicamento, se hacen con el propósito de establecer un tiempo de conservación preliminar. Tras haber evaluado la estabilidad del producto, en la etiqueta se deben inscribir las recomendaciones obtenidas de acuerdo con las mejores condiciones de almacenamiento: a) Manténgase en condiciones normales de almacenamiento: locales secos, bien ventilados a temperatura de 15 a 25°C, en determinadas condiciones climáticas hasta 30°C; b) Manténgase por debajo de 8°C (en refrigeración); c) Manténgase entre -5 y -20°C (en congelación); d) Manténgase por debajo de - 18°C (congelación potente). (Jaramillo et al., 2006, p. 278)

Por tanto, la temperatura es uno de los factores que más se debe tener en cuenta para la conservación del principio activo del medicamento, garantizando así la efectividad del producto por el tiempo establecido en los estudios de producción del medicamento. Dejando claro que, si el producto farmacéutico se conserva de manera acorde con lo establecido en las indicaciones del fabricante, será efectivo todo el tiempo. Por otra parte, está la posibilidad de la toxicidad del producto después de su fecha de vencimiento.

> El posible aumento de la toxicidad de los medicamentos después de rebasar su fecha de caducidad es un asunto complejo, ya que la mayoría de los fármacos son moléculas orgánicas cuya degradación a temperatura ambiente es inevitable, aunque, como se ha mostrado anteriormente, de manera general no rebasa la disminución de la potencia en

Revista Institucional Tiempos Nuevos
Año 29, No. 31 – Diciembre de 2024, ISSN 2981-6823 (En línea)
https://doi.org/10.15658/rev.inst.tiempnuevos24.12293107 / pp. 132-145

> muchos años después de la fecha de caducidad. El problema principal a evaluar no es entonces la eficacia del medicamento sino su seguridad, aspecto que también puede invalidar su uso. Es decir, aunque podemos admitir que la mayoría de los medicamentos son eficaces aún después de algunos años de la fecha de caducidad, no podemos asegurar si en estas condiciones seguirán siendo seguros. (Jaramillo et al., 2006, p. 280)

Siendo entonces la posible pérdida de seguridad del medicamento el problema más grave después de la fecha de su vencimiento, y no la pérdida de efectividad del medicamento que ha caducado. Por lo cual, con el fin de reafirmar este aspecto, es importante citar a Jaramillo et al. (2006) cuando plantean que:

> Es evidente que la relación entre pérdida de potencia terapéutica y fecha de vencimiento no es exacta. Una gran cantidad de medicamentos mantienen una potencia superior a 90% en un periodo que supera hasta en décadas la fecha de vencimiento, sin generar una toxicidad importante. Por otro lado, mientras que un número considerable de fármacos disminuyen a niveles subterapéuticos la potencia de sus principios activos, otros, aún con buena potencia desarrollan una toxicidad considerable. (p. 282)

De esta manera, se puede considerar que hay medicamentos que, bien conservados, no pierden efectividad en la fecha de caducidad; otros, en cambio, la disminuyen y ya no son efectivos, mientras que algunos medicamentos pierden seguridad en la fecha de caducidad y, por ello, pueden volverse tóxicos para el organismo, convirtiéndose en un problema para la salud de quien los ingiere cuando están vencidos. Desafortunadamente, en este momento no es posible saber cuál será el comportamiento del medicamento después de haber cumplido su fecha de vencimiento, por lo cual no es pertinente que se ingieran medicamentos vencidos. Como conclusión, se puede mencionar a Jaramillo et al. (2006) cuando aseguran que:

> El material limitado no permite efectuar una recomendación general. Además, hay importantes implicaciones legales con respecto al uso de un medicamento vencido. La evidencia científica actual resulta insuficiente, tanto para aceptar como para rechazar la idea de un riesgo claro para la salud al utilizar medicamentos caducados. (p. 280)

Finalmente, se puede afirmar que la fecha de caducidad de los medicamentos es un aspecto crucial para garantizar su seguridad y eficacia, ya que proporciona una guía importante para los pacientes, asegurando que los medicamentos sean utilizados dentro de un período en el cual se ha demostrado que mantienen su potencia y pureza. Además, es importante entender que los medicamentos pueden perder su efectividad con el tiempo debido a la degradación química o la pérdida de potencia. Por lo tanto, respetar la fecha de caducidad es fundamental para asegurar que el tratamiento sea efectivo.

Conclusiones

El uso de medicamentos vencidos puede representar riesgos para la salud, ya que podrían no funcionar como se espera o incluso causar efectos secundarios adversos debido a la descomposición de los compuestos químicos.

Es importante recordar que se debe almacenar los medicamentos correctamente, siguiendo las instrucciones del envase, para maximizar su vida útil y garantizar que no se deterioren prematuramente.

El ignorar la fecha de caducidad puede conducir al desperdicio de recursos médicos y financieros, debido a que los medicamentos vencidos deben ser desechados de manera segura, lo que representa una pérdida tanto para los pacientes como para el sistema de salud en general.

En resumen, la fecha de caducidad de los medicamentos es fundamental para garantizar la seguridad, eficacia y calidad del tratamiento médico.

Revista Institucional Tiempos Nuevos
Año 29, No. 31 – Diciembre de 2024, ISSN 2981-6823 (En línea)
https://doi.org/10.15658/rev.inst.tiempnuevos24.12293107 / pp. 132-145

Referencias

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2021). *Investigación preclínica de medicamentos de uso humano*. https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/investigacion-reclinica-de-medicamentos-de-uso-humano/#

Jaramillo, F., Rincón, A. & Posadas, F. (2006). *Toxicología básica*. Universidad Autónoma de Aguascalientes. https://www.academia.edu/36380885/Toxicologia_basica_Jaramillo

Kabbabe, S. (2018). ¿Se pueden utilizar los medicamentos con fecha de expiración vencida? PRODAVINCI.COM. https://prodavinci.com/se-pueden-utilizar-los-medicamentos-con-fecha-de-expiracion-vencida/#:~:text=En%201982%20la%20Organizaci%C3%B3n%20Mundial,de%20dos%20a%20tres%20a%C3%B1os

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2011). *Guía de la buena prescripción*. OMS. https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/Guia-de-la-buena-prescripcion-OMS.pdf

Vera, O. (2022). Ensayos o estudios clínicos y sus fases con medicamentos. *Revista Médica La Paz*, *28*(1), 59-63. http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582022000100059&lng=es&tlng=es