UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE BIOLOGÍA

“Exposición fetal a drogas de abuso durante el primer trimestre de la gestación”

Dña. Aurora Sánchez Capel

2012

UNIVERSIDAD DE MURCIA

Dña. María Dolores García García, Profesora Titular de Universidad del Área de Zoología y Coordinadora del Programa de Doctorado en Ciencias Forenses de la Facultad de Biología de la Universidad de Murcia, INFORMA:

Que la Tesis Doctoral titulada *"EXPOSICIÓN FETAL A DROGAS DE ABUSO DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN"* , ha sido realizada por Dña. Aurora Sánchez Capel bajo la inmediata dirección y supervisión de los profesores D. Aurelio Luna Maldonado, Dña. María Falcón Romero y D. Óscar García-Algar, quienes han dado su conformidad para que sea presentada ante la Comisión de Doctorado.

Murcia, a 23 de marzo de 2012

Fdo: Dña. María Dolores García García

UNIVERSIDAD DE MURCIA

D. Aurelio Luna Maldonado, Catedrático de Universidad del Área de Medicina Legal y Forense, **Dña. María Falcón Romero**, Profesora Titular de Universidad del Área de Medicina Legal y Forense, y **D. Óscar García-Algar**, Profesor Asociado Médico de la Universitat Autónoma de Barcelona, AUTORIZAN:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada *"EXPOSICIÓN FETAL A DROGAS DE ABUSO DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN"* , realizada por Dña. Aurora Sánchez Capel, bajo nuestra inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctora por la Universidad de Murcia.

Murcia, a 12 de marzo de 2012

Fdo: D. Aurelio Luna Maldonado

Fdo: Dña. María Falcón Romero

Fdo: D. Óscar García-Algar

“EXPOSICIÓN FETAL A DROGAS DE ABUSO DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN”

Memoria presentada por Dña. Aurora Sánchez Capel
para optar al Grado de Doctora en Ciencias Forenses

Murcia, 2012

AGRADECIMIENTOS

"No se puede desatar un nudo sin
saber cómo está hecho" (Aristóteles)

En este camino de crecimiento académico y personal he tenido la gran suerte de ser guiada, apoyada y motivada de manera constante e incondicional por aquellos a los que sólo les puedo ofrecer un pedacito de mi corazón y unas palabras de eterno agradecimiento:

- *A los Doctores D. Aurelio Luna Maldonado, Dña. María Falcón Romero y D. Óscar García-Algar, por la confianza depositada en mí, por su capacidad infatigable de trabajo y por enseñarme a disfrutar de todos los matices de la Ciencia.*

- *A los miembros del Área de Medicina Legal y Forense, por su ayuda, su continuo aliento e interés en la evolución del proyecto, y sus muestras de cariño.*

- *A mis amigos, a mis compañeros y a los alumnos, que han sufrido estoicamente mis cambios de humor y mis ausencias.*

- *A mis padres y a mis hermanos, que son el eje de mi vida y un ejemplo de superación. Gracias por enseñarme a valorar el esfuerzo, la constancia, la humildad y la gratitud.*

Esta tesis también es vuestra.

A mis padres

ABREVIATURAS

ATP: Adenosintrifosfato
BCRP: Proteínas resistentes al cáncer de mama
BEG: Benzoilecgonina
CE: Cocaetileno
COC: Cocaína
COT: Cotinina
CYP: Familia del citocromo P450
EDADES: Encuesta Domiciliaria sobre Alcohol y Drogas en España
EME: Etil metil-éster
FMO: Flavín mono-oxigenasas
GHB: Ácido gamma-hidroxibutírico
IgG: Inmunoglobulinas tipo G
IVE: Interrupción voluntaria del embarazo
LOD: Límite de detección
LOQ: Límite de cuantificación
LSD: Ácido lisérgico
MA: Metanfetamina
6-MAM: 6- monoacetil morfina
MDA: Metilendioxianfetamina
MDEA: 3,4-metilenedioxi-n-etilanfetamina
MDMA: Metilendioximetanfetamina
MDRP1: Proteínas resistentes multidroga
MOR: Morfina
NET: Transportador noradrenalina
NIC: Nicotina
OAT: Transportador anión orgánico
OATP: Polipéptido transportador anión orgánico
OCTN: Transportador catión orgánico
OEDT: Observatorio Europeo Sobre Drogas y Toxicomanías
ONU: Organización de Naciones Unidas
Pg: Glicoproteínas
P-Gp: Para-glicoproteínas
pH: Acidez
pK: Constante de acidez/basicidad
PNSD: Plan Nacional Sobre Drogas
SER: Transportador serotonina
SNC: Sistema Nervioso Central
THC: Tetrahidrocannabinol

THC-COOH: Ácido tetrahidrocannabinóico

UGT: UDP glucuronil transferasa

UNODC: Oficina de Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito

VNIVERSITAS · STVDIORVM · MVRCIANA
ANNO · MCCLXXII
VII TI
PAR DAS
ALFONSO · SIGNO · DEI · REY

ÍNDICE

ÍNDICE

Página

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN……..…2-42
1.1. DROGAS DE ABUSO……2
1.1.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN…….2-4
1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA Y PATRONES DE CONSUMO…….4-7
1.2. CONSUMO EN MUJERES EMBARAZADAS…….8-15
1.2.1. BIOMARCADORES DE EXPOSICIÓN INTRAUTERINA A SUSTANCIAS DE ABUSO…….10-15
1.3. LA PLACENTA Y EL PASO TRANSPLACENTARIO DE LAS SUSTANCIAS DE ABUSO…….16-42
1.3.1. ESTRUCTURA DE LA PLACENTA…….…16-19
1.3.2. MECANISMOS TRANSPLACENTARIOS……..19-23
1.3.3. TOXICOCINÉTICA DE LAS DROGAS DE ABUSO…….23-25
1.3.3.1. EL CANNABIS Y SU TOXICOCINÉTICA…….26-28
1.3.3.2. LA COCAÍNA Y SU TOXICOCINÉTICA…….28-32
1.3.3.3. LOS OPIÁCEOS Y SU TOXICOCINÉTICA……..32-35
1.3.3.4. LOS DERIVADOS ANFETAMÍNICOS Y SU TOXICOCINÉTICA……35-37
1.3.3.5. EL TABACO Y SU TOXICOCINÉTICA…….37-39
1.3.4. EFECTOS DEL CONSUMO DE SUSTANCIAS DE ABUSO DURANTE EL EMBARAZO……39-40
1.3.5. LA PLACENTA COMO MATRIZ DE EXPOSICIÓN A XENOBIÓTICOS……..40-42

CAPÍTULO II: PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

2. PLANTEAMIENTO Y ESQUEMA DE TRABAJO. HIPÓTESIS…….46-47
3. OBJETIVOS…….48
4. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES……49-50
4.1. LEGISLACIÓN ACTUAL EN EUROPA……..49
4.2. LEGISLACIÓN ACTUAL EN ESPAÑA……..…49-50
5. SUJETOS Y MÉTODOS……...……51-61
5.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO……51
5.2. MÉTODOS……...…52-61
5.2.1. ENCUESTA EPIDEMIOLÓGICA……52
5.2.2. PUESTA A PUNTO DE LA TÉCNICA DE ANÁLISIS DE SUSTANCIAS DE ABUSO EN PLACENTA Y RESTOS ABORTIVOS NO VIABLES…….52-54
5.2.3. OBTENCIÓN Y ALMACENAMIENTO DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS……54
5.2.4. PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS Y DETERMINACIONES ANALÍTICAS..……54-61

5.2.4.1. PREPARACIÓN DE LAS DISOLUCIONES ESTÁNDAR……54
5.2.4.2. PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS DE PLACENTA Y TEJIDOS FETALES……...54
5.2.4.3. EXTRACCIÓN DE LAS MUESTRAS DE PLACENTA Y TEJIDOS FETALES……...55
5.2.4.4. CURVAS DE CALIBRADO Y CONTROL DE CALIDAD……55
5.2.4.5. DETERMINACIÓN DE DROGAS DE ABUSO……56-59
5.2.4.6. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE DATOS……60-61

CAPÍTULO III: RESULTADOS

6. RESULTADOS……..……64-73
6.1. DETERMINACIÓN DE LA EXPOSICIÓN FETAL A DROGAS MEDIANTE DETECCIÓN DE SUS ANALITOS EN PLACENTA Y RESTOS FETALES……64-73
6.1.1. ANÁLISIS CUALITATIVO……64-66
6.1.2. ANÁLISIS CUANTITATIVO……..66-73

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN……76-90

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES……..94-95

CAPÍTULO VI: RESUMEN

9. RESUMEN……98-101

CAPÍTULO VII: BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA……104-114

CAPÍTULO VIII: ANEXOS

11. ANEXOS……...118-174

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DROGAS DE ABUSO

1.1.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

El término "droga" es un concepto rico en matices y acepciones según el contexto en el que se aplique. De entre todas las definiciones existentes, la que más se adapta al tema que nos ocupa es la proporcionada por Gisbert Calabuig[1], según la cual *"drogas son todas aquellas sustancias que producen dependencia y que se emplean voluntariamente para provocarse determinadas sensaciones o estados psíquicos no justificados terapéuticamente."* Esta definición abarca a las sustancias psicoactivas consideradas como "drogas de abuso", tanto legales (como el alcohol y el tabaco) como ilegales (cannabis, cocaína, opioides y anfetaminas, entre otras).

Los efectos de la dependencia provocados por las sustancias psicoactivas aparecen como un grupo de síntomas cognitivos, fisiológicos y del comportamiento que indican que una persona presenta un deterioro del control sobre el consumo de la sustancia y que sigue consumiéndola a pesar de las consecuencias adversas. La dependencia puede deberse a la adaptación fisiológica producida por la administración repetida de una sustancia (dependencia física) o a la tendencia biológica a mantener la estimulación (dependencia psicológica). Junto con la dependencia puede aparecer el fenómeno de tolerancia, una disminución de la respuesta a una dosis concreta de una droga con su uso continuado.

De manera general clasificamos las principales drogas de abuso según el efecto que provocan sobre el sistema nervioso central (SNC) y, conforme muestra la Figura 1, establecemos 3 categorías:

- **Sustancias depresoras del SNC**: Aquellas que provocan una ralentización del funcionamiento cerebral, pudiendo ocasionar desde desinhibición hasta coma, en un proceso progresivo de inducción al sueño, sensación de bienestar, analgesia y disminución de la capacidad motora. Las más consumidas son el alcohol etílico, los opiáceos (heroína, morfina, metadona), los tranquilizantes (generalmente benzodiacepinas) y los hipnóticos (barbitúricos y no barbitúricos).

- **Sustancias estimulantes del SNC o psicoestimulantes:** Aceleran el funcionamiento cerebral, activando el estado de alerta y vigilia y aumentando el tono vital de usuario (sistema respiratorio y cardiovascular). A su vez se dividen en estimulantes mayores (cocaína y anfetaminas, fundamentalmente) o menores (como la nicotina y la cafeína).

[1]Medicina Legal y Toxicología, Ed. Masson, Barcelona, (2001)

- Sustancias alteradoras del SNC o psicodislépticas: Se trata de drogas que distorsionan el funcionamiento del cerebro, dando lugar a alteraciones perceptivas temporoespaciales o sensoriales como las alucinaciones. Son los derivados del cannabis, las drogas de síntesis (como el éxtasis o el MDMA), los alucinógenos (como el LSD) y los disolventes y sustancias volátiles.

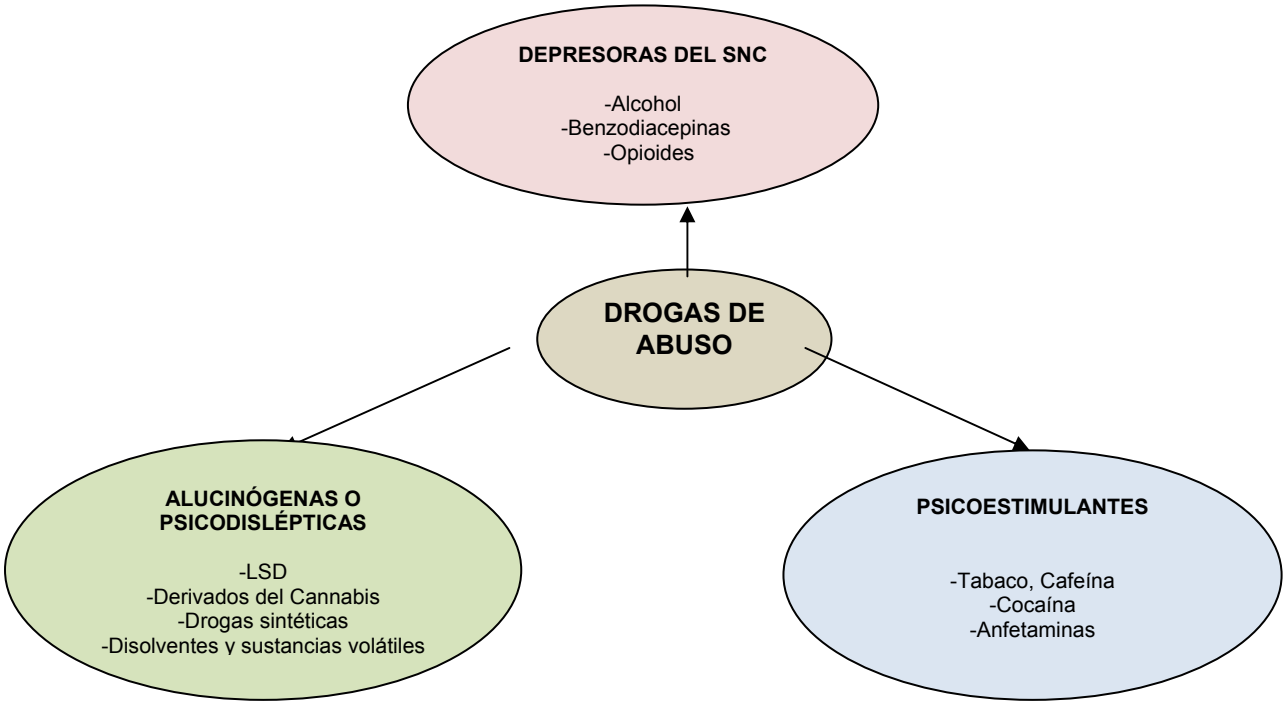

Figura 1. Clasificación de las principales drogas de abuso.

En función de las restricciones legales establecidas con respecto al consumo, producción y venta de estas sustancias en cada país, también podemos establecer la siguiente clasificación basada en la situación legal:

- Drogas legales: El alcohol, el tabaco, el café, los psicofármacos y ciertas sustancias bajo prescripción médica, como la metadona, son consideradas como drogas permitidas por la mayoría de los países occidentales.

- **Drogas ilegales:** Son aquellas no incluidas en el grupo anterior, obtenidas sin prescripción médica, y que la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (organismo dependiente de la ONU para el control de las drogas) agrupa en la siguiente tabla:

Lista I	LSD, MDMA, MDA, MDEA, psilocibina y GHB
Lista II	Anfetaminas y derivados, secobarbital y cocaína
Lista III	Algunos barbitúricos (amobarbital, ciclobarbital, pentabarbital) y derivados benzodiacepínicos (flunitrazepam)
Lista IV	Benzodiacepinas, barbitúricos, zolpidem

Tabla 1. Principales sustancias incluidas en las listas de fiscalización de la ONU, 1971

1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA Y PATRONES DE CONSUMO

El problema del consumo de sustancias de abuso en la población mundial va aumentando cada año y afecta a todas las clases sociales y grupos de edad (Figura 2). Distintas entidades nacionales e internacionales como el Plan Nacional Sobre Drogas (PNSD), la Oficina de Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (UNODC) o el Observatorio Europeo Sobre Drogas y Toxicomanías (OEDT), entre otras, se ocupan de analizar de forma periódica diversas variables constituidas como indicadores que revelan las tendencias mundiales en el ámbito del consumo de sustancias de abuso.

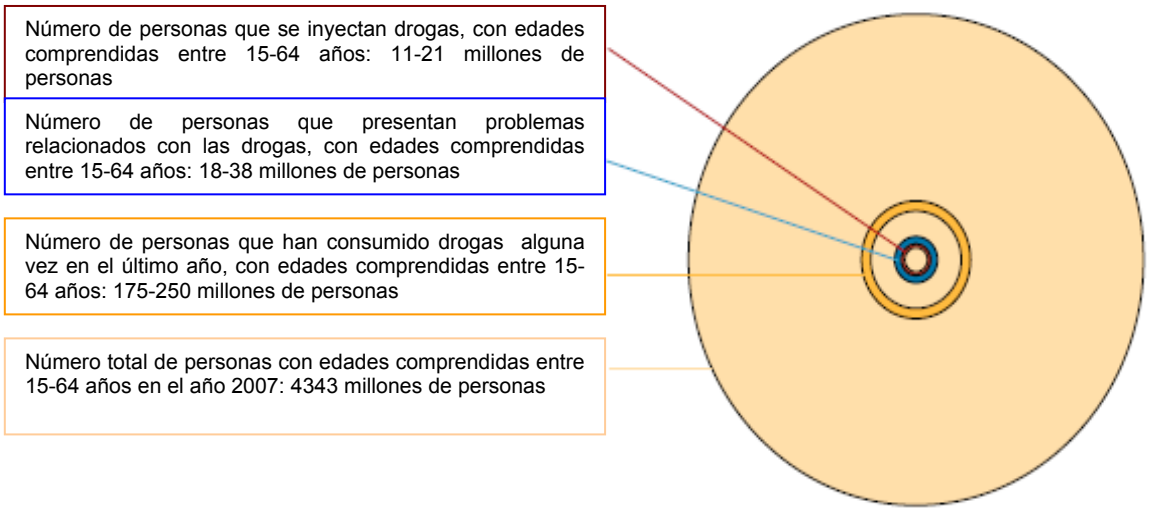

Figura 2. Consumo ilícito de drogas a nivel mundial. Informe mundial PNSD, 2009.

El aumento en el consumo de sustancias de abuso y los problemas sanitarios, económicos y socioculturales que este fenómeno conlleva, han puesto de manifiesto la necesidad de crear

organismos capaces de recopilar, analizar y difundir información objetiva, fiable y comparable sobre las drogas y la drogadicción a escala nacional e internacional. Los estudios realizados por estas instituciones han sido determinantes de cara a la inversión en políticas de prevención basadas en el estudio epidemiológico de los perfiles de consumo, favoreciendo el establecimiento de medidas efectivas fundamentalmente dirigidas a los grupos de riesgo.

El consumo de sustancias de abuso es especialmente alarmante cuando está asociado a determinados contextos: En el caso de mujeres embarazadas, menores de edad, y/o cuando está relacionado con conductas de riesgo, como la conducción de un vehículo o el inicio precoz de la actividad sexual. Estas situaciones específicas pueden implicar que las consecuencias derivadas del consumo de drogas se vean acusadas por las circunstancias concretas en las que éste se produce.

Numerosos informes y estudios epidemiológicos[2,3,4] han puesto de manifiesto que en Europa y España la prevalencia de consumo más alta se produce, de forma general, entre la población joven. El Observatorio Europeo Sobre Drogas ha confirmado esta tendencia, estimando en su informe del año 2010 que los consumidores de drogas legales/ilegales que iniciaron un tratamiento en régimen ambulatorio eran predominantemente jóvenes, con una edad media de 31 años. En cuanto a las diferencias entre géneros, el análisis mundial de las pautas de consumo de sustancias de abuso entre jóvenes indicó una disminución de la disparidad de consumo entre géneros y respecto a algunos tipos de drogas[5]. Por otra parte, el Informe de la UNODC más reciente sobre el consumo por los jóvenes a nivel mundial reflejó variaciones muy marcadas entre las diferentes regiones, con niveles de consumo altos y crecientes en América del Norte, Oceanía y Europa Occidental.

En España la prevalencia de consumo de drogas legales e ilegales (tabaco, alcohol, cocaína, heroína, etc.) es analizada periódicamente en el marco del Plan Nacional Sobre Drogas mediante distintas encuestas que recogen los patrones de consumo siguiendo criterios de prevalencia temporal (alguna vez en la vida, en los últimos 12 meses y en los últimos 30 días), en función del tipo de sustancia y por género. En este marco, y desde 1995, se realiza una encuesta domiciliaria bienal, empleando un muestreo por conglomerados trietápico, dirigido a la población de 15-64 años (EDADES). A través de esta encuesta es posible estudiar la situación y la evolución de la extensión del consumo en la población general, la edad de inicio, el riesgo percibido ante distintas conductas de consumo y la disponibilidad percibida de estas sustancias.

[2] World Drug Report 2009, Oficina de Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito, (2009), 293-300
[3] Informe año 2007, Observatorio Europeo Sobre Drogas, (2007), 21-41
[4] Informe EDADES 2009/10, Plan Nacional Sobre Drogas, (2010), Diapositivas 1-20
[5] Annual Report 2006, Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT), (2006), 27-35

La Tabla 2 muestra la evolución de la prevalencia de consumo en el último mes, en el período 2001-2009.

	2001	2003	2005	2007	2009
Tabaco	41,4	42,9	38,4	38,8	39,4
Alcohol	63,7	64,1	64,6	60,0	63,3
Hipnosedantes	–	–	3,7	5,9	5,2
Tranquilizantes/sedantes	–	–	2,7	-	-
Cannabis	6,4	7,6	8,7	7,2	7,6
Éxtasis	0,8	0,4	0,6	1,2	0,8
Alucinógenos	0,2	0,2	0,2	0,6	0,5
Anfetaminas/speed	0,6	0,2	0,4	0,9	0,6
Cocaína en polvo	1,3	1,1	1,6	1,6	1,2
Cocaína base	0,0	0,0	0,1	-	-
Heroína	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1
Otros opiáceos	0,1	0,1	0,1	-	-
Inhalables volátiles	0,1	0,0	0,1	0,1	0,0

Tabla 2. Prevalencia de consumo de sustancias psicoactivas en la población entre 15-64 años (porcentajes). España, 2001-2009.

En los informes resultantes de estas encuestas se aprecia una tendencia decreciente en la edad media de inicio en el consumo [2] (Figura 3) y en concordancia con el resto de Europa, una elevada prevalencia de consumo entre los jóvenes con edades comprendidas entre los 15 y los 34 años. El análisis de consumo en este grupo de edad nos es especialmente útil en este trabajo ya que este periodo se corresponde con la etapa fértil de la mujer.

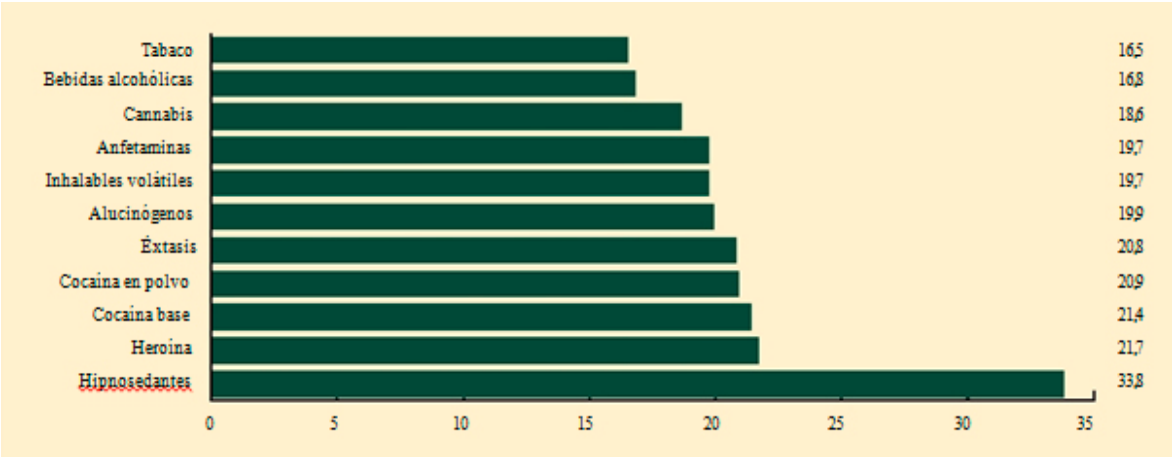

Figura 3. Edades medias de inicio en el consumo de las distintas drogas psicoactivas entre la población de 15-64 años. Informe EDADES 2007, España.

En cuanto a las diferencias de géneros en España, a excepción de los hipnosedantes y al igual que ocurre según las tendencias mundiales, se produce un consumo más acusado entre hombres que entre mujeres, llegando a encontrar una frecuencia 4 veces superior para éstos. El análisis de los últimos informes de EDADES ha reflejado que estas disparidades de consumo entre los hombres y las mujeres van disminuyendo paulatinamente y que las generaciones más jóvenes tienden a un consumo similar entre géneros. En el siguiente grafico (Figura 4) se muestran los resultados preliminares de la última encuesta realizada por el Plan Nacional Sobre Drogas.

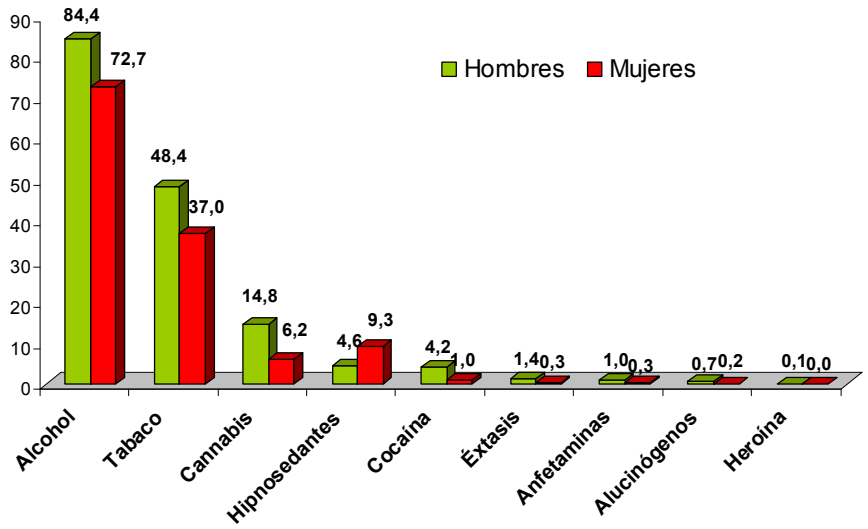

Figura 4. Consumo de drogas (porcentajes) en los últimos 12 meses de 15 a 64 años. España, EDADES 2009/10

En los últimos 12 meses el 37 % de las mujeres había consumido tabaco frente al 48,4 % de los hombres encuestados, lo que implica una diferencia del 11,4%. De igual manera, la discrepancia en el consumo de alcohol por géneros está en torno al 12%, lo cual supone una tendencia a la homogeneización en el consumo de drogas legales. Con respecto al consumo de drogas ilegales, un 6,2 % de la población femenina admitía haber consumido cannabis en los últimos 12 meses, el 1 % cocaína y el 0,3 % anfetaminas[5], decreciendo las diferencias entre géneros al 4%. La mitad de los consumidores de drogas legales/ilegales incurrió en el consumo concomitante de 2 o más sustancias psicoactivas, fenómeno que dificulta el conocimiento de los patrones específicos de consumo y que parece estar justificado por el hecho de la disminución de la percepción de riesgo asociado al consumo experimental[4].

1.2. CONSUMO EN MUJERES EMBARAZADAS

Existen pocos trabajos sobre la prevalencia del consumo de drogas durante el periodo gestacional, pero todos ellos apuntan a que ha sido infravalorado y que aumenta paralelamente a la disminución en la edad media de inicio en el consumo entre la población femenina en general[6]. Por este motivo, el estudio del consumo de drogas durante el embarazo es esencial para la comprensión de los procesos metabólicos y de los efectos producidos por la exposición fetal a drogas.

En España no existe un protocolo estandarizado de recogida de información sobre el consumo de drogas legales/ilegales durante el embarazo, ni tampoco encuestas epidemiológicas a nivel nacional que nos permitan evaluar el consumo de estas sustancias entre las gestantes.

El grupo de riesgo objeto de estudio en este trabajo se sitúa dentro de la población femenina en edad fértil, que es similar al rango de edades entre 15 y 34 años que utiliza la encuesta EDADES del PNSD en nuestro país. Los datos del último Informe EDADES [4] revelan tendencias estables de consumo para este sector de la población (Figura 5).

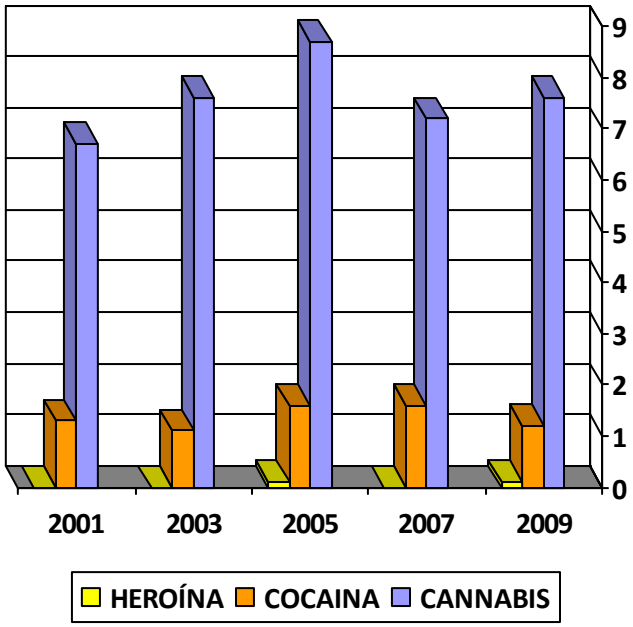

Figura 5. Prevalencia del consumo de heroína, cocaína y cannabis en los últimos 12 meses entre 2001 y 2009, en mujeres de edades entre 15 y 34 años, en España.

[6]Huestis, M.A.; Choo, R.E. Drugs abuse´s smallest victims: in utero drug exposure. Forensic Science International (2002) 128: 20-30

Los trabajos de investigación basados en cuestionarios autoadministrados como herramientas de detección de consumo en esta población, resaltan la escasa fiabilidad de los datos obtenidos en los mismos debido a la tendencia de la población encuestada a infradeclarar los consumos reales.

Además de dichos cuestionarios existen otras metodologías para la detección del consumo de drogas legales/ilegales durante el embarazo, como es el análisis de dichas sustancias y/o sus metabolitos en matrices maternas y/o del recién nacido. La utilización de estos biomarcadores de exposición durante el embarazo tiene un alto coste y sólo algunos laboratorios tienen el equipamiento y el personal adecuado para realizar este tipo de análisis, por lo que su aplicación se limita fundamentalmente a estudios de investigación o al análisis de casos clínicos concretos en los que se sospecha una intoxicación en el recién nacido y se desconoce el consumo materno.

El uso de biomarcadores de exposición a drogas en diversos estudios ha puesto de manifiesto la alta frecuencia de exposición a drogas entre mujeres embarazadas o en edad fértil [7],[8],[9],[10].[11]. Las matrices que se utilizan para estos análisis se describirán detalladamente en otro capítulo.

El meconio (la primera materia fecal del recién nacido) es la matriz más utilizada para la detección de la exposición fetal, puesto que su recolección es fácil y no invasiva. El meconio se forma a partir de la semana 12 de gestación y "acumula" los tóxicos/metabolitos a los que esta expuesto el feto hasta el momento de su nacimiento, lo que hace posible la detección del consumo en los 3-4 meses anteriores a la toma de muestra. En el "Proyecto Meconio" llevado a cabo en el Hospital del Mar de Barcelona, entre mujeres con embarazos a término, se analizó la presencia de drogas en el meconio de 1209 recién nacidos. Dicho estudio reveló una positividad a sustancias de abuso del 10.9% de los recién nacidos testados, con una prevalencia específica de exposición fetal a heroína, cocaína y cannabis del 4.7, el 2.6 y el 5.3%, respectivamente. También en este estudio se compararon los resultados obtenidos a través de los biomarcadores de exposición con los de los cuestionarios estructurados donde las encuestadas admitieron el consumo en el 0.3, el 1.2 y el 1.5% de los casos para heroína,

[7] García-Algar O. et al., Prenatal exposure to drugs of abuse using meconium analysis in a low socioeconomic population in Barcelona; Ann. Pediatr. (Barc) (2009) 70: 145–152
[8] Pichini S. et al., Assessment of exposure to opiates and cocaine during pregnancy in a Mediterranean city: preliminary results of the ''Meconium Project'', Forensic Science International (2005) 153: 59–65
[9] Lozano J. et al., Prevalence of gestational exposure to cannabis in a Mediterranean city by meconium analysis, Acta Paediatr. (2007) 96: 1734–17377
[10] García-Algar O. et al., Alarming prevalence of fetal alcohol exposure in a Mediterranean city, Ther. Drug Monit; (2008) 30:249–254
[11] Encuesta Domiciliaria sobre Abuso de Drogas en España, año 2007(EDADES), (2007), 6-33

cocaína y cannabis, y sólo una madre declaró el consumo de éxtasis, confirmado mediante el análisis del meconio[7].

Esto demuestra la escasa sensibilidad de los cuestionarios frente a la utilidad de los biomarcadores de exposición como herramientas de medida del consumo de sustancias de abuso y nos hace sospechar que los consumos estimados en el informe EDADES[3] , infravaloran el consumo real que podría ser muy superior al consumo admitido entre la población femenina de edades comprendidas entre 15 y 34 años (0.1% para heroína, 0.4-2.9% para cocaína y 13.5% para cannabis).

1.2.1. BIOMARCADORES DE EXPOSICIÓN INTRAUTERINA A SUSTANCIAS DE ABUSO

Durante los últimos años, la evaluación de la exposición intrauterina a sustancias de abuso se ha logrado mediante el análisis de biomarcadores de exposición (como el principio activo y/o sus correspondientes metabolitos) en el seno de distintas matrices biológicas maternas (pelo, sangre, saliva, orina), fetales (pelo, meconio, orina, sangre de cordón) y mixtas (placenta, líquido amniótico).

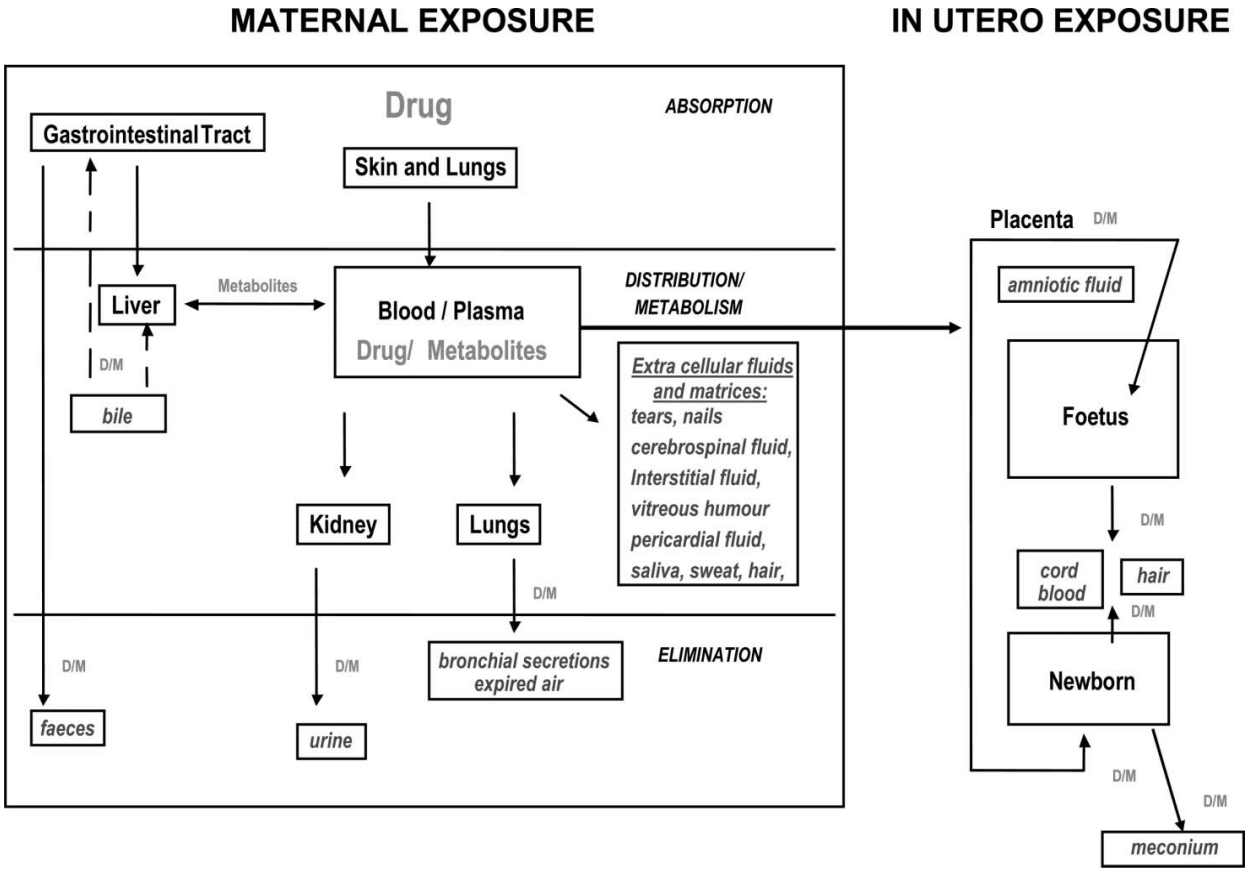

Figura 7. Relación entre la exposición materno/fetal a drogas de abuso.

La elección de la matriz apropiada en la que llevar a cabo el análisis toxicológico dependerá de numerosos factores relacionados con los objetivos del análisis y la disponibilidad de las muestras. La sensibilidad analítica, la invasividad de la técnica o la ventana de detección constituyen una serie de parámetros que también han de ser tenidos en cuenta en este sentido (Figura 7). Las distintas ventajas e inconvenientes de las principales matrices de exposición a drogas de abuso se relacionan a continuación.

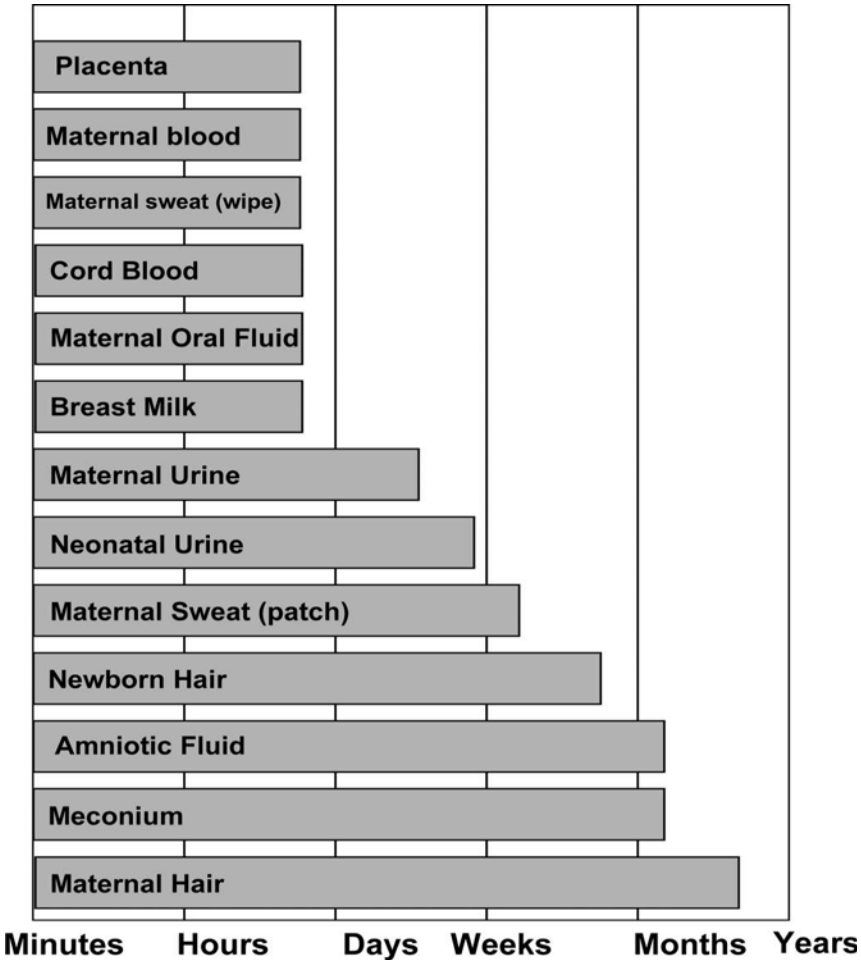

Figura 6. Ventana temporal de exposición a drogas de abuso en diferentes matrices biológicas.

Meconio

El meconio, primeras heces que expulsa el recién nacido, está formado por células epiteliales del intestino, lanugo, mucus, líquido amniótico, bilis y agua. Su formación comienza entre la semana 12 y 16 del embarazo y continúa durante toda la gestación. Su recogida es sencilla, no

invasiva y se lleva a cabo entre 1 y 5 días después del nacimiento, aportando información acerca de la exposición intrauterina a tóxicos durante las últimas 20 semanas de gestación[12].

Las sustancias/metabolitos aparecen en el meconio acumuladas en altas concentraciones, lo que facilita su detección. El análisis de sustancia en meconio tiene actualmente un elevado coste, y presenta una sensibilidad del 87% y una especificidad del 100%, con el 32% de falsos negativos y el 0 % de falsos positivos.

Pelo

El pelo se ha revelado como una de las matrices más eficaces de cara al estudio de la exposición crónica a sustancias de abuso por varios motivos: Su obtención no es invasiva y permite certificar la exposición a tóxicos durante un periodo más largo del embarazo.

Las técnicas analíticas aplicadas al análisis de pelo tienen la ventaja de presentar una elevada sensibilidad y selectividad, alcanzando precisiones del 89% y límites de detección en el rango de los ng/ mg a los pg/mg. Sin embargo, existen una serie de inconvenientes que impiden erigir a esta matriz como única o definitiva: el tratamiento y análisis de la muestra es complejo, costoso y no disponible en todos los centros.

La ventana temporal del **pelo neonatal** es ligeramente inferior a la del meconio, pero es amplia comparada con la orina o la sangre de cordón y el pelo del neonato está disponible de cara al estudio de la exposición intrauterina a tóxicos durante los 4 o 5 meses posteriores al nacimiento. El pelo del neonato comienza a formarse a partir del 5º o 6º mes del embarazo, y presenta un crecimiento medio de 1 cm/mes. Se requieren entre 20 y 50 miligramos de pelo para poder llevar a cabo la detección de sustancias de abuso en esta matriz. Esto supone una desventaja ocasional, ya que algunos recién nacidos carecen de pelo y en otros, a pesar de que existe muestra, la cantidad es inferior a la requerida para llevar a cabo la determinación analítica adecuadamente.

El estudio segmentario del **pelo materno** salva este inconveniente, y tiene la ventaja adicional de que puede utilizarse para conocer el consumo a lo largo del embarazo. No obstante, hemos de considerar otra serie de limitaciones. Diversos trabajos han puesto de manifiesto que factores como el grado de hidratación o el uso de cosméticos capilares, especialmente los que emplean ácidos o bases fuertes (la decoloración y la permanente), pueden dañar la cutícula, cambiando la estructura molecular de los pigmentos como la melanina o incluso pueden llegar

[12] Lozano J. et al, Biological matrices for the Evaluation of In Utero Exposure to Drugs of Abuse. Ther. Drug Monit, (2007) 29:6

a degradar las moléculas presentes[13]. Esto provoca una disminución de la concentración del analito a determinar, induciendo a errores en la interpretación de los resultados.

Orina

Es una de los fluidos biológicos más ampliamente utilizado para la detección de la exposición a sustancias de abuso, tanto en la madre como en el neonato.
El análisis de sustancias de abuso en la orina goza de numerosas ventajas frente a otras técnicas, debido a la sencillez del método, su escaso coste y la posibilidad de establecer una monitorización por cribado repetido en el tiempo. La principal desventaja de la evaluación de la exposición intrauterina a drogas mediante análisis de orina neonatal es que la ventana de tiempo de detección es corta, lo que refleja el consumo de estas sustancias sólo unos días antes del parto.

Sangre

Constituye una matriz compleja que precisa de un tratamiento previo para evitar fenómenos de hemólisis, además de ser una técnica invasiva que requiere del consentimiento del paciente. Los resultados obtenidos se limitan al periodo referido a unas horas previas a la toma de muestras, por lo que no es muy relevante especialmente en los casos de parto programado, en los que existe hospitalización y control del consumo de sustancias psicoactivas.

La **sangre del cordón** como matriz neonatal, solamente es indicativa del consumo/exposición en las horas anteriores al parto, y por lo tanto no evidencia la exposición fetal en los primeros meses del embarazo. Además, se ha demostrado la presencia de un menor número de metabolitos y a concentraciones más bajas en este fluido frente a una matriz alternativa como el meconio, según las investigaciones llevadas a cabo por Konkol et al[43]. Por lo tanto, a pesar de ser un fluido que nos permite determinar la exposición intrauterina a sustancias de abuso, limitaciones como las anteriormente citadas han convertido a esta matriz en una herramienta de cribado enfocada a la diagnosis del síndrome de abstinencia neonatal.

Saliva

Uno de los fluidos estudiados para revelar el consumo agudo de drogas legales/ilegales durante el embarazo es la **saliva materna**, que implica el uso de técnicas no invasivas pero tiene un inconveniente: Las drogas se incorporan a la saliva por difusión pasiva generada por un gradiente de concentración. Por tanto, las bases débiles como la cocaína, los opiáceos, las

[13]Jurado C., Marcadores del consumo de alcohol en muestras de pelo. Cuad Med Forense, (2009) (15) 58: 265-278

benzodiacepinas o la nicotina tienden a concentrarse en la saliva porque su pH es ligeramente ácido comparado con el pH plasmático[14]. Esto implica una elevada sensibilidad de la detección en saliva, que sólo es de utilidad para aseverar el consumo en períodos cortos previos a la recolección de la muestra pero en ningún caso para demostrar un consumo prolongado en el tiempo.

Sudor

El análisis del sudor materno implica la intervención de diversos mecanismos como la difusión pasiva y la migración transdermal, favorecidos para sustancias liposolubles. Así, los compuestos básicos se acumulan en el sudor frente a la acumulación sanguínea como consecuencia de la diferencia de pH entre estos fluidos[15]. Por tanto, pese al carácter no invasivo de la técnica, el sudor materno se ha descartado de cara a la determinación de la exposición fetal a sustancias de abuso, pues la metodología conlleva errores en la detección.

Líquido amniótico

Este fluido se segrega en las primeras semanas del embarazo y ha sido monitorizado en varias investigaciones[15,16,17] debido a que informa acerca de la presencia de tóxicos en el compartimento fetal durante el embarazo. Teniendo en cuenta la capacidad de esta matriz para retener sustancias de naturaleza hidrosoluble, su uso es especialmente importante en la determinación intrauterina de determinadas drogas ilegales, como la cocaína[18]. Sin embargo, y a pesar de la alta sensibilidad conseguida mediante esta técnica, su aplicación es muy limitada debido a la invasividad de este método y al riesgo al que se expone el feto durante la recolección de la muestra.

Placenta

Es el órgano que sirve de vínculo entre la mujer embarazada y el feto, interviniendo activamente en el paso de sustancias a través de la circulación materno-fetal. Su formación es completa a las 4 semanas de gestación, pero sufre cambios morfológicos durante todo el embarazo. Esta matriz es atravesada con facilidad por sustancias liposolubles, como son la mayoría de las sustancias de abuso.

[14] Jenkins AJ, Oyler JM, Cone EJ. Comparison of heroin and cocaine concentrations in saliva with concentrations in blood and plasma. J Anal Toxicol. (1995) 19:359–374
[15] Pichini S, Altieri I, Zuccaro P, et al. Drugs monitoring in non-conventional biological fluids and matrices. Clin Pharmacokinet. (1996) 130:211–228
[16] Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. Clin Pharmacokinet. (1995) 28:235–269
[17] Szeto HH. Kinetics of drug transfer to the fetus. Clin Obstet Gynecol. (1993) 36:246–254
[18] Eyler FD, Behnke M, Wobie K, et al. Relative ability of biologic specimens and interviews to detect prenatal cocaine use. Neurotoxicol Teratol. (2005) 27:677–687

Algunas investigaciones recientes[19,20,21,22] han estudiado la presencia de biomarcadores de exposición a psicoactivos en la placenta con el fin de poner a prueba la capacidad de detectar la exposición intrauterina a sustancias de abuso puesto que hay gran cantidad de muestra y su recolección no es invasiva si se toma durante el parto, pero aún no se conoce la ventana de detección de las distintas drogas de abuso en esta matriz.

En definitiva, no existe ninguna matriz que nos permita la detección de la exposición fetal a drogas legales/ilegales durante toda la gestación. No obstante, el análisis del pelo materno o el cribado periódico de la orina, del sudor, la saliva o la sangre materna podría utilizarse para monitorizar la exposición a sustancias de abuso en el embarazo, aunque por motivos económicos es una opción inviable.

Independientemente de la matriz seleccionada, lo que ha sido ampliamente demostrado es el paso transplacentario de estas sustancias y de sus metabolitos hasta el compartimento fetal con una accesibilidad variable en función de diversos factores, entre los que destacamos las características estructurales y funcionales de la placenta a lo largo del embarazo. Diversas variables personales como el estado nutricional, la cantidad y número de drogas legales/ilegales que consume la madre o la falta de cuidado prenatal y otros problemas de salud, la dosis y el momento de la exposición son factores cruciales para el análisis y la interpretación de los datos obtenidos.

[19] Joya X., Gas chromatography–mass spectrometry assay for the simultaneous quantification of drugs of abuse in human placenta at 12th week of gestation, Forensic Science International (2010) 196:38–42

[20] De Castro A, et al, Maternal Methadone Dose, Placental Methadone Concentrations, and Neonatal Outcomes; Clinical Chemistry (2011) 57:3

[21] Concheiro et al, Maternal Buprenorphine Dose, Placenta Buprenorphine and Metabolite Concentrations and Neonatal Outcomes, Ther Drug Monit.(2010) (32)2: 206–215

[22] Falcon et al, Maternal hair testing for the assessment of fetal exposure to drug during early pregnancy: comparison with testing in placental and fetal remains, Forensic Sci Int 2011: en Prensa

1.3. LA PLACENTA Y EL PASO TRANSPLACENTARIO DE LAS SUSTANCIAS DE ABUSO

1.3.1. ESTRUCTURA DE LA PLACENTA

La placenta es el órgano complejo e indispensable en el embarazo que establece la separación mecánica entre los compartimentos materno y fetal, participando en:

- La regulación del intercambio materno-fetal de nutrientes y gases
- La función endocrina
- La función inmunológica

La implantación y la formación de la placenta, que se completa a las 4 semanas de la gestación[12], son procesos altamente coordinados que implican interacciones entre las células maternas y embrionarias. La implantación (Figura 8) ocurre hacia el sexto día después de la fecundación. En el proceso, la célula funcional placentaria (el trofoblasto) origina dos capas celulares:

- una externa, el sincitiotrofoblasto, encargada de erosionar el endometrio
- otra interna, el citotrofoblasto, con capacidad de división

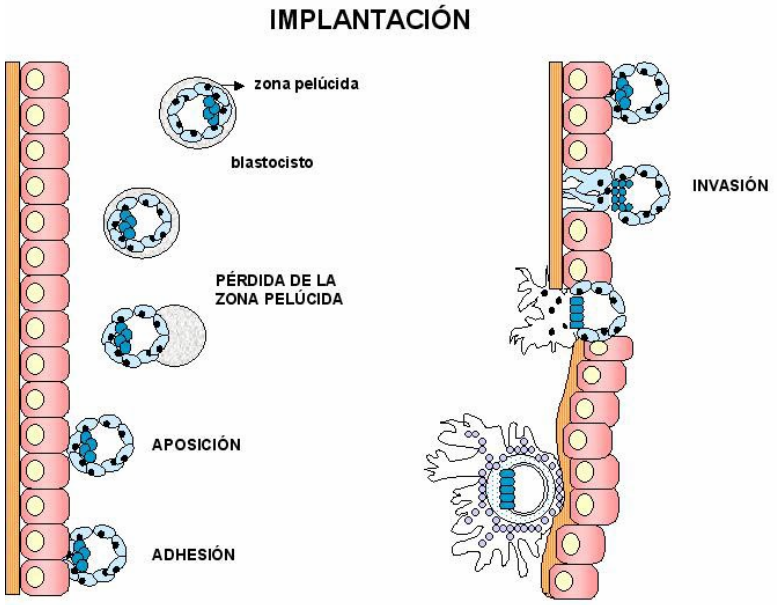

Figura 8. Proceso de implantación embrionaria

El sincitiotrofoblasto se llena de sangre materna, fundamental para permitir el suministro de nutrientes y gases al embrión en los primeros días de la gestación[23,24,25] (Figura 9). El tejido uterino materno implicado en este proceso y que forma el **componente materno de la placenta** recibe el nombre de decidua.

Por otra parte, el citotrofoblasto forma las vellosidades coriales hacia los tejidos maternos originando una envoltura continua (la coraza citotrofoblástica). La aparición de vasos sanguíneos en esta región permite distinguir una parte lisa y otra frondosa, que constituyen el **componente fetal de la placenta**. Las sangres materna y fetal nunca entran en contacto directo, ya que el intercambio materno-fetal tiene lugar a nivel del sincitiotrofoblasto[26].

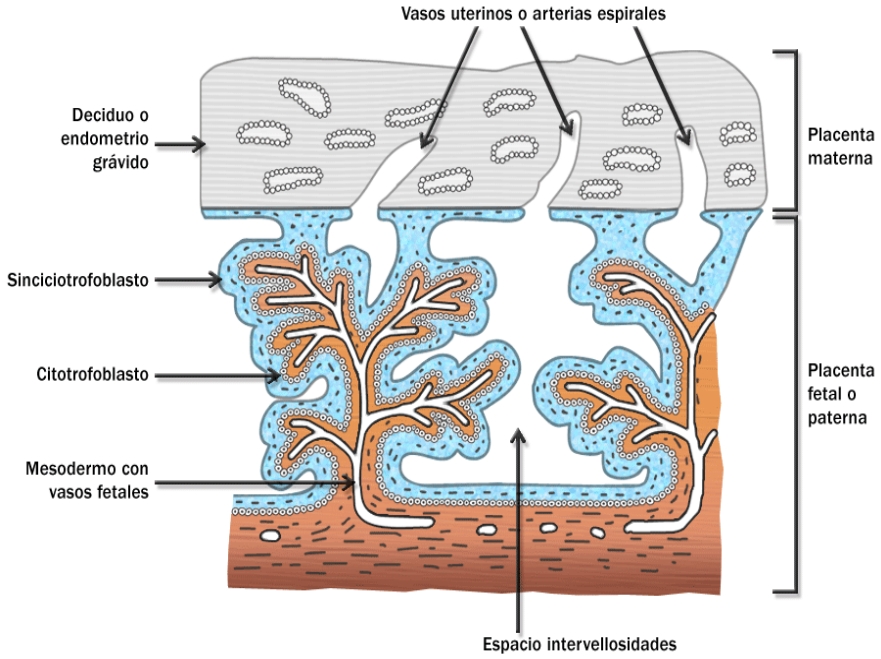

Figura 9. Unidad fetoplacentaria.

Las diferentes sustancias se transfieren desde la sangre materna del espacio intervelloso al corion (formado por el sincitiotrofoblasto, citotrofoblasto y mesénquima vellositario), y de aquí al endotelio capilar vellositario. Por ello, se define la placenta humana como de tipo hemo-corio-endotelial *(*Figura 10).

[23] Smith et al., Nutrient transport pathways across the epithelium of the placenta, Annu Rev Nutr (1992) 12:183–206
[24] Jansson et al., The role of trophoblast nutrient and ion transporters in the development of pregnancy complications and adult disease, Curr Vasc Pharmacol (2009), 7:521–533
[25] Desforges & Sibley ,Placental nutrient supply and fetal growth, Int J Dev Biol (2010) 54:. 377–390
[26] Serrano García M.A, Papel de la placenta en el desarrollo fetal y en la salud del adulto, Monografía XXIII. Desarrollo perinatal: origen de patologías adultas, Monografías de la Real Academia de Farmacia, (2009) 169-203

La placenta interviene en la incorporación de nutrientes al embrión y al feto y en la eliminación de los productos metabólicos de desecho. Del mismo modo, los tóxicos medioambientales y otros xenobióticos también son capaces de atravesar la placenta y entrar en la circulación fetal.

La continua evolución de la placenta durante los 9 meses del embarazo, facilita los intercambios de sustancias de acuerdo con las demandas del feto, de manera que las vellosidades van ramificándose progresivamente, aumentando así la superficie de intercambio. Además, la capa de sincitiotroblasto va adelgazando a lo largo del embarazo, disminuyendo su capacidad protectora fetal.

El intercambio gaseoso también tiene lugar a nivel placentario, permitiendo el aporte de oxígeno al feto y la eliminación del dióxido de carbono / bicarbonato.

Por último, la placenta es un importante órgano endocrino y presenta una función inmunológica que impide el rechazo fetal por parte del sistema inmunitario materno.

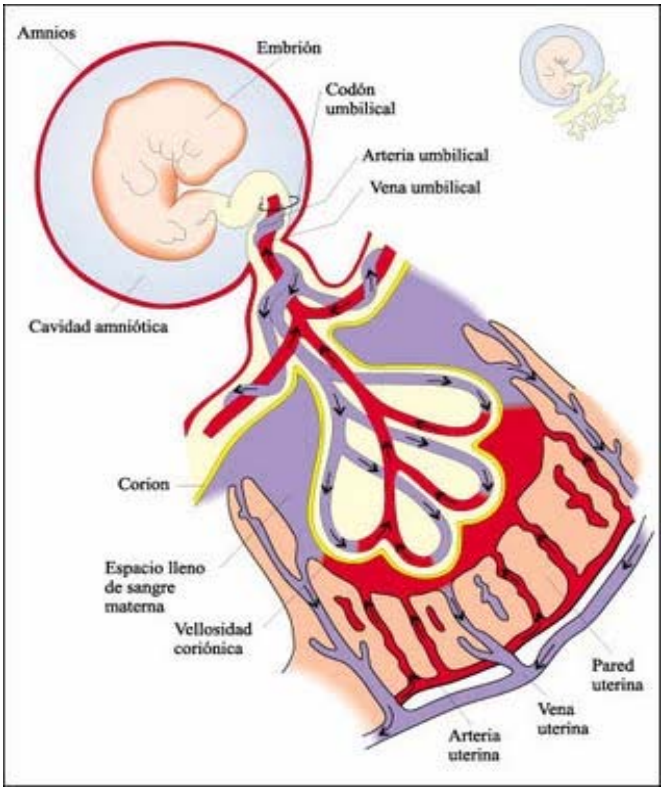

Figura 10. Mecanismo de intercambio materno-fetal.

Dado que el funcionamiento normal de la placenta es una necesidad absoluta para un óptimo crecimiento y desarrollo del feto, la injerencia en las funciones de la placenta por parte de

sustancias psicoactivas compromete el crecimiento y desarrollo del feto. Existen numerosas investigaciones acerca de la estructura y las funciones de la placenta humana como barrera en la circulación materno-fetal, pero la complejidad de los mecanismos de transferencia y de los distintos factores que influyen en su desarrollo sigue siendo objeto de estudio.

En la actualidad, sabemos que el paso transplacentario de drogas puede producirse por varios mecanismos como:

- La difusión pasiva
- La difusión facilitada
- El transporte activo
- La pinocitosis
- La filtración

1.3.2. MECANISMOS TRANSPLACENTARIOS

La barrera placentaria permite, por tanto, la transferencia de los sustratos necesarios para el desarrollo fetal, a la vez que trata de impedir o dificultar la transferencia al feto de sustancias indeseables (Figura 11).

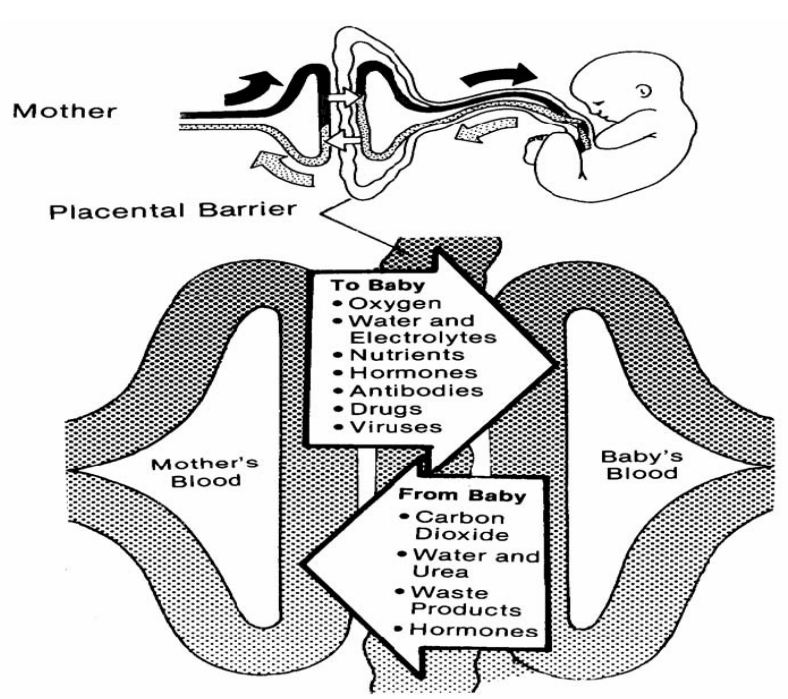

Figura 11. Barrera transplacentaria

La propiedades intrínsecas de las sustancias (como el peso molecular, el pKa, la lipofilicidad y la unión a determinadas proteínas) así como la edad gestacional y el metabolismo de los xenobióticos determinan el grado de transferencia a través de la placenta y el mecanismo por el que se produce el transporte.

Los diferentes mecanismos de transporte transplacentario son:

- **Difusión pasiva**: Es el mecanismo utilizado por la mayoría de las sustancias de abuso, por el agua, gases (O_2 y CO_2), algunos electrolitos (sodio, potasio, etc) y algunos ácidos grasos libres. No implica gasto energético, ya que los intercambios se producen a favor del gradiente de concentraciones.

  La velocidad con la que se produce la difusión de las sustancias a través de la membrana placentaria es proporcional a la diferencia de concentraciones a ambos lados de la placenta (**Ley de Fick**),

$$\frac{dQ}{dt} = D \times P \times S \times \frac{dC}{dx}$$

donde,

dQ/dt = velocidad de difusión
D = coeficiente de difusión de la sustancia
P = coeficiente de reparto
S = superficie
dC/dx = gradiente de concentración

La velocidad de difusión depende, por tanto, de una serie de factores como:

- El tamaño de la sustancia (peso molecular), que dificulta el paso a través de las membranas. Las moléculas con un tamaño menor de 700 D atraviesan la placenta fácilmente, mientras que las restantes (como la mayoría de las drogas de abuso) se transfieren de forma selectiva.

- El área de absorción, que en el caso de la placenta aumenta a lo largo del embarazo y es proporcional a la difusión de las sustancias.

- La liposolubilidad, que vendrá establecida por el coeficiente de partición lípido/agua. La placenta tiene constitución lipídica, por lo que las sustancias liposolubles cruzarán con mayor facilidad la barrera placentaria.

- La ionización, determinada mediante la **ecuación de Henderson–Hasselbalch** en función de tres variables (el pH, el pK y el atrapamiento iónico de la sustancia). Nunca se alcanza el equilibrio entre las dos caras de la placenta porque la absorción es continua.

$$pH = pKa + \log \{ [base] / [ácido] \}$$

- **Difusión facilitada**: Es el mecanismo de difusión llevado a cabo mediante la acción de proteínas transportadoras, sin necesidad de una fuente de energía. Permite la la transferencia de compuestos endógenos, como la glucosa, bajo gradientes de concentración.

- **Transporte activo**: A diferencia de los anteriores mecanismos, el intercambio se efectúa en este caso en contra del gradiente de concentraciones y requiere de la participación del ATP. Es un mecanismo saturable y susceptible de inhibición competitiva por mecanismos o sustancias que interfieran con la producción de energía.

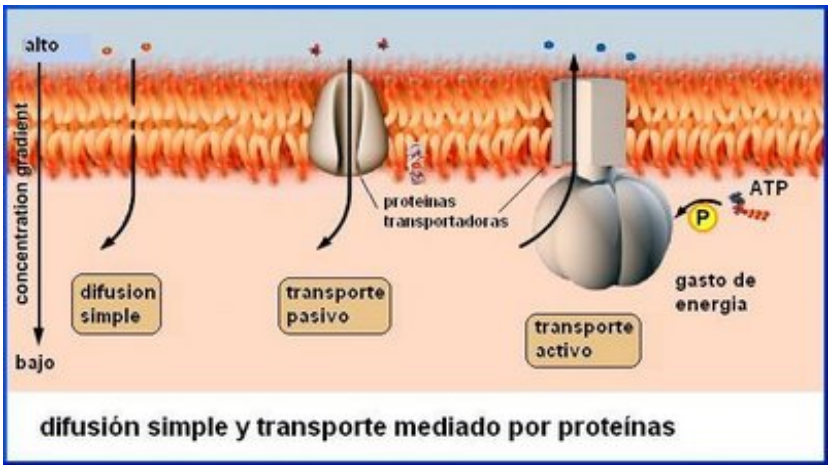

Figura 12. Difusión simple y transporte activo.

- **Pinocitosis**: Es el mecanismo que utilizan algunas macromoléculas, como la albúmina y las inmunoglobulinas tipo IgG, para atravesar la placenta y ser asimiladas en la parte fetal de la misma.

- **Filtración**: Este mecanismo permite el paso masivo de agua y solutos a través de ciertas membranas, como las presentes en los capilares glomerulares.

Finalmente, hay que destacar que el paso transplacentario de las distintas sustancias de abuso y sus metabolitos varía de forma notable a lo largo de la gestación paralelamente al desarrollo placentario y al grado de vascularización, y que el primer trimestre es un momento crítico donde existen más lagunas respecto a los mecanismos de paso transplacentario y de metabolismo de estas sustancias.

Durante los últimos años se ha demostrado que el paso transplacentario de drogas está influenciado por la expresión y actividad metabólica de las enzimas y los transportadores de flujo de salida presentes en la placenta. La identificación de transportadores presentes en el sincitiotrofoblasto de la placenta humana[27] ha permitido desarrollar un mayor conocimiento de los mecanismos por los que se produce la entrada/salida de sustancias a través de la placenta. En general, los transportadores de salida localizados en las membranas apicales del sincitiotrofoblasto expulsan a sus sustratos desde la unidad feto-placentaria hasta la circulación materna y por tanto disminuye la exposición fetal a dichas sustancias.

Uno de los grupos de transportadores expresado en el tejido placentario, el denominado "ATP-binding cassette“, incluye grupos protéicos como las para-glicoproteínas (P-gp), las proteínas asociadas a la resistencia multidroga (MRDP1) y las proteínas de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que intervienen en la salida de sustancias a través de la membrana apical desde el feto hacia la madre desempeñando un papel fundamental en la protección fetal de la exposición a xenobióticos y metabolitos endógenos presentes en la circulación materna[28,29].

Por otro lado, el metabolismo de la placenta y del feto en el primer trimestre del embarazo es muy limitado debido a su inmadurez, y se ha demostrado que las drogas de abuso/sus metabolitos presentes en la sangre fetal (Figura 13) pueden depositarse o ser excretados a través de matrices como el líquido amniótico o el meconio[29] (Figura 13).

[27] Ganapathy V. et al, Placental Transporters Relevant to Drug Distribution across the Maternal-Fetal Interface, The journal of pharmacology and experimental therapeutics, (2000) (294) 2:413-420
[28] Young AM et al, Eflflux transporters of the human placenta, Advanced Drug Delivery Reviews (2003) 55:125-132
[29] Barr D., Bishop A., Needham L., Concentrations of xenobiotic chemicals in the maternal-fetal unit, Reproductive Toxicology (2007) 23: 260-266

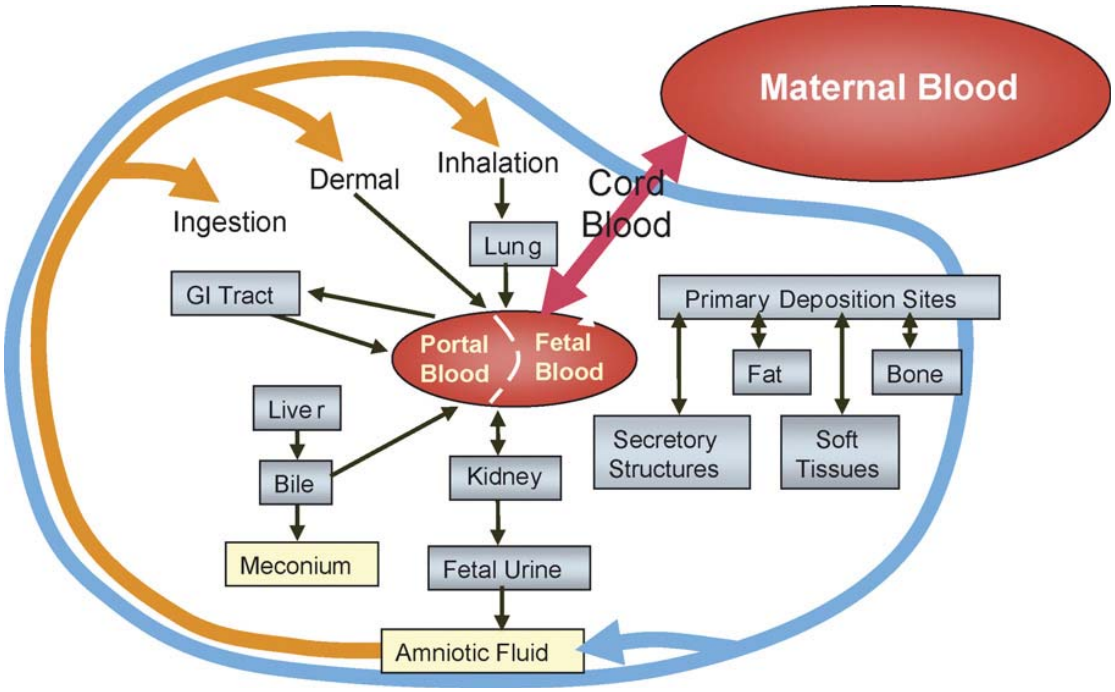

Figura 13. Propiedades químicas de algunas sustancias de abuso y su relación con el paso transplacentario.

1.3.3. TOXICOCINÉTICA DE LAS DROGAS DE ABUSO

El estudio de la toxicocinética de las sustancias de abuso consumidas durante el embarazo es imprescindible para conocer cuáles pueden ser detectadas en determinadas muestras biológicas, a través de qué analito y durante qué periodo de tiempo.

Las sustancias de abuso son de naturaleza lipófila, y su neutralización y eliminación requiere de la transformación previa en metabolitos más hidrosolubles y fácilmente excretables. Estas reacciones de biotransformación están coordinadas a través de enzimas que poseen una baja especificidad de sustrato, lo que les confiere una gran capacidad para metabolizar diferentes compuestos químicos.

Las reacciones de biotransformación se clasifican en:

- **FASE I**: Oxidaciones, reducciones o hidrólisis, que convierten a los xenobióticos en metabolitos más polares.

- **FASE II:** Conjugación de los xenobióticos, o sus metabolitos, con moléculas endógenas polares.

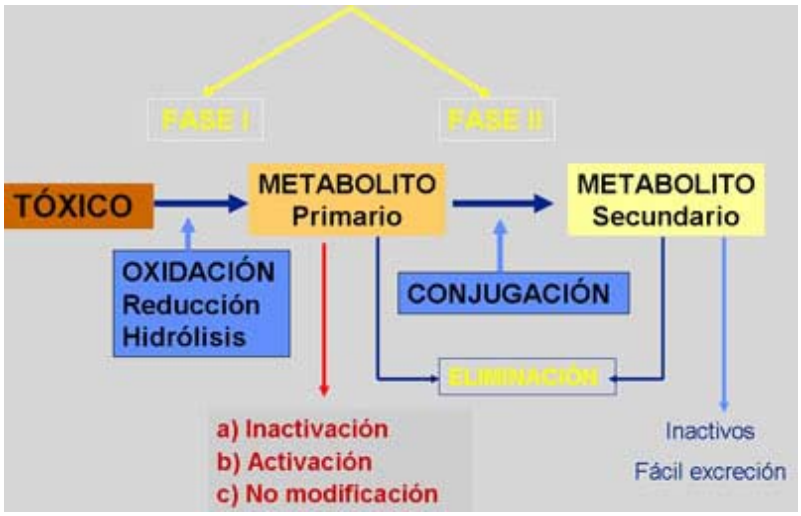

Figura 14. Reacciones de biotransformación.

Reacciones de Fase I

Suelen ser oxidaciones, reducciones o hidrólisis que introducen en la estructura un grupo reactivo que lo convierte en químicamente más activo (funcionalización), clasificándose según el siguiente esquema:

OXIDACIÓN
- OXIDACIÓN ALIFÁTICA
- HIDROXILACIÓN AROMÁTICA
- N, O, S-DESALQUILACIÓN
- EPOXIDACIÓN
- DESAMINACIÓN OXIDATIVA
- FORMACIÓN DE SULFÓXIDOS
- DESULFURACIÓN
- N-OXIDACIÓN
- N-HIDROXILACIÓN
- OXIDACIÓN DE ALCOHOLES Y ALDEHÍDOS
- OXIDACIÓN DE PURINAS
- DESAMINACIÓN OXIDATIVA

REDUCCIÓN
- AZORREDUCCIÓN
- NITROREDUCCIÓN

HIDRÓLISIS
- DE ÉSTERES Y AMIDAS
- DE ENLACES PEPTÍDICOS
- HIDRATACIÓN DE EPÓXIDOS

Las reacciones de fase I más relevantes son las de oxidación de xenobióticos. Dentro de este grupo destacan las reacciones de monooxidación, catalizadas por un grupo de enzimas denominadas monooxigenasas, y entre las que son especialmente importantes las familias dependientes del citocromo P450 (CYP450) y las flavín monooxigenasas (FMO).

Citocromo P450 (CYP450) y flavín monooxigenasas (FMO)

El citocromo P450 constituye una familia relativamente extensa de genes (CYP) implicada en un importante número de reacciones químicas. Estos citocromos poseen una cierta permisividad en cuanto al sustrato sobre el que actúan, de manera que sus especificidades se solapan asegurando que virtualmente cualquier xenobiótico sea metabolizado por ellos.

Las flavín-monooxigenasas ocupan el segundo lugar en importancia en cuanto a las oxidaciones metabólicas. Estas enzimas están implicadas en la oxigenación de compuestos nitrogenados (con la formación de N-óxidos), organofosforados y organosulfurados.

Reacciones de Fase II

Facilitan la conjugación de los xenobióticos, o de los metabolitos generados en las reacciones de fase I, con moléculas endógenas tales como el ácido glucurónico, el glutatión, el sulfato o aminoácidos. Dentro de este grupo de reacciones destacan las de glucuronidación de los metabolitos primarios, catalizadas por un grupo de enzimas denominadas glucuronil-transferasas.

Los conjugados con **ácido glucurónico** son formados por la enzima UDP glucuronil-transferasa (UGT), de la que existen varias isoformas con distintas especificidades en cuanto a sustrato. Al igual que la conjugación con **sulfato** (sulfotransferasas), la conjugación con **aminoácidos** (glutatión, glicina y cisteína), y la **N-acetilación** (N-acetiltransferasas), tiene como objetivo la obtención de sustancias más polares para facilitar la excreción por orina o por bilis.

1.3.3.1. EL CANNABIS Y SU TOXICOCINÉTICA

El cannabis es la droga ilegal más consumida en España[30]. Existen 60 derivados del cannabis, o cannabinoides, entre los que destaca el Δ-9-tetrahidrocannabinol (THC), la principal sustancia psicoactiva de las plantas de la especie Cannabis Sativa.

Las formas más habituales para el consumo que encontramos entre los derivados del cannabis son:

- La marihuana, que consiste en una preparación triturada y seca de las inflorescencias de la planta femenina, y contiene un 1-5% de THC.

- El "hachís" que consiste en el exudado resinoso de la planta presentado en bloques de consistencia pétrea, y presenta entre 15-50% de THC.

La absorción del cannabis depende de la vía de administración. Si es por vía pulmonar (fumado), las concentraciones máximas de THC se alcanzan entre los 3 y 10 minutos y los efectos derivados de su consumo duran entre 2 y 3 horas. Si el consumo es por vía oral, la concentración máxima en plasma tiene lugar entre 2-4 horas posteriores y los efectos tienen una duración de 6 horas[31].

El THC que circula por el torrente sanguíneo está fundamentalmente unido a lipoproteínas, debido a su elevada hidrofobicidad. Esta misma propiedad explica su rápida penetración en los tejidos, sobre todo en aquellos que están altamente vascularizados, como la placenta. Posteriormente pasa al tejido adiposo, que junto con el bazo son sus principales depósitos después de su ingesta[32].

El THC experimenta una primera metabolización, catalizada por el citocromo CYP2C9, transformándose en 11-OH- Δ9-THC (Figura 15). Este metabolito activo tiene una potencia ligeramente superior al THC y puede llegar a superar hasta 5 veces los niveles de éste[32].

La presencia del citocromo CYP2C9 en placentas humanas, en el primer trimestre del embarazo, ha sido demostrada mediante un estudio llevado a cabo por Hakkola y colaboradores[33]. Además, diversos trabajos de investigación en ratones han detectado que la expresión del CYP2C9 en el hígado fetal es el 10% de la correspondiente al hígado adulto,

[30] Informe 2009, Observatorio Español Sobre Drogas, PNSD, (2009) 37-38
[31] Guía Sobre Drogas, PNSD, (2007) 29-35
[32] Guía Básica Sobre Cannabinoides, Sociedad Española de Investigación Sobre Cannabinoides, PNSD, (2002) 13-21
[33] Hakkola J, Raunio H, Purkunen R, et al. Detection of cytochrome P450 gene expression in human placenta in first trimester of pregnancy. Biochem Pharmacol (1996);52:379-383

sugiriendo que la activación de este citocromo está asociada al nacimiento, y relacionando el incremento de su actividad con el síndrome de muerte súbita.

Después de una segunda metabolización hepática, catalizada por oxigenasas microsomales, el 11-OH- Δ9-THC se convierte en varios metabolitos inactivos como el 11-nor-carboxi-Δ9-THC (THC-COOH), que forma un conjugado por acción de las enzimas UGT, de fase II. El THC-COOH es el metabolito más abundante en plasma y en orina, y se utiliza de forma habitual complementariamente al THC como biomarcador de exposición a cannabis.

Otros cannabinoides de interés son el Δ-8 THC, el cannabinol y el cannabidiol, que también sufren transformaciones metabólicas similares, siendo su primer paso el de la transformación en derivados hidroxilados[34].

Los metabolitos del THC son finalmente eliminados en forma de ácidos libres o conjugados como glucurónidos. Un segundo tipo de conjugación implica la esterificación del 11-OH-THC con ácidos grasos de cadena larga como el palmítico, el oleico y el esteárico[32].

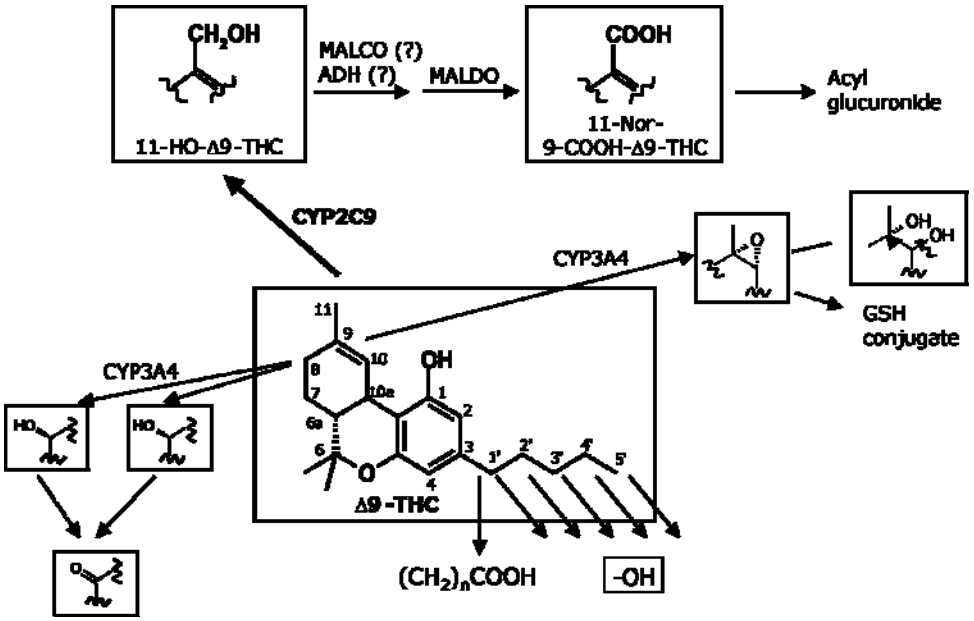

Figura 15. Metabolismo del cannabis

Las principales vías de excreción de los cannabinoides son la bilis y las heces (65-70%) y, en menor medida, la orina. Se ha calculado que al cabo de una semana se ha excretado un 50-70% de la sustancia absorbida[35].

[34] Guía Cannabis II, Actualización y Revisión del informe nº 1, Cannabis (2006), PNSD,2009, 31-44

Los metabolitos del cannabis se caracterizan por presentar una alta liposolubilidad y un elevado volumen de distribución, lo que provoca una prolongación de sus efectos y su acumulación en el organismo. Al igual que la mayoría de drogas liposolubles, el THC atraviesa la barrera placentaria y también se acumula en la leche materna (hasta 8 veces más que en el plasma)[34].

Estudios llevados a cabo en animales han demostrado el paso transplacentario de estas sustancias, apreciándose niveles de cannabinoides presentes en los fetos del 10% de los niveles plasmáticos maternos[36]. Se ha comprobado que el bloqueo o la inhibición de las P-glicoproteínas transportadoras en la placenta provocan un aumento notable de la exposición fetal a estas sustancias[37].

Recientes estudios, como el llevado a cabo por Gray et al[38], han puesto de manifiesto que el tándem hidrólisis enzimática-alcalina influye en la detección y prevalencia de cannabinoides específicos en matrices fetales como el meconio, permitiendo detectar mayores concentraciones de THC-COOH y de sus metabolitos minoritarios y facilitando la determinación de la exposición prenatal a este grupo de sustancias.

Los metabolitos del cannabis presentan una prolongada semivida de eliminación debido a la existencia de circulación enterohepática que facilita el reingreso de los cannabinoides al organismo[34,39].

La exposición repetida a múltiples dosis produce la acumulación de dichos compuestos en los fetos, ya que estos no parecen disponer todavía de los mecanismos necesarios para su degradación[27,36].

Teniendo en cuenta los factores expuestos, hemos seleccionado el THC y el THC-COOH como biomarcadores de exposición intrauterina a cannabis previa hidrólisis.

[35] Balcells Olivero, M, Toxicología del cannabis, Cannabis, Revista Adicciones, (2000) (12) 2: 169-174

[36] Fernandez-Ruiz JJ, Rodriguez F, Navarro M y Ramos JA ,Maternal cannabinoid exposure and brain development: changes in the ontogeny of dopamine neurons. en Marihuana/ Cannabinoids: Neurobiology and Neurophysiology, Bartke A, Murphy LL, Eds., Biochemistry and physiology os substance abuse, (1992) 5: 119-164

[37] Smit J.W et al., Absence or pharmacological blocking of placental P-glycoprotein profoundly increases fetal drug exposure, J Clin Invest. (1999) (104) 10:1441–1447. doi: 10.1172/JCI7963

[38] Gray T. Et al, Identifying Prenatal Cannabis Exposure and Effects of Concurrent Tobacco Exposure on Neonatal Growth, Clin Chem. (2010), (56) 9: 1442–1450

[39] Huestis M.A. Pharmacokinetics and Metabolism of the Plant Cannabinoids, Δ-9-THC, Cannabidiol and Cannabinol. Handb Exp Pharmacol. (2005) 168:657-690

1.3.3.2. LA COCAÍNA Y SU TOXICOCINÉTICA

La cocaína, principal alcaloide de la Erythroxylum coca, es la segunda droga ilegal más consumida por la población general española. Este poderoso estimulante se consume como:

- Clorhidrato de cocaína, con un grado medio de pureza en venta del 56%. Es la forma de consumo más habitual en España, y se ingiere por vía esnifada o intravenosa.

- Pasta base o basuco, obtenida por maceración de las hojas de coca y tratamiento con queroseno y ácido sulfúrico. Presenta una pureza del 50%, y se consume fumada.

- Cocaína base libre, que se obtiene mezclando el clorhidrato de cocaína con una solución básica (amoníaco, hidróxido de sodio o bicarbonato sódico). Existen dos variantes de consumo: inhalado como base libre, o fumado como crack previamente procesado.

La cantidad relativa de cocaína que se absorbe a nivel sistémico depende fundamentalmente de la vía de administración[40]. En medios ácidos, la cocaína está ionizada, lo que dificulta la entrada al interior de las células. Por el contrario, en medios básicos, la ionización de la cocaína es menor y esto facilita su absorción[41].

En el caso del clorhidrato de cocaína, si el consumo se produce por vía nasal, la biodisponibilidad es del 30-40%, mientras que si se fuma, la biodisponibilidad varía entre un 10 a 20%. La absorción a través del tracto digestivo después de su administración oral es similar a la nasal y mucho más lenta que después de fumar o después de la administración intravenosa.

La cocaína sufre una metabolización rápida por hidrólisis enzimática catalizada por carboxilesterasas, enzimas que intervienen en el metabolismo de fase I, generando sustratos de mayor hidrosolubilidad y facilitando su eliminación[42].

Los principales metabolitos de la cocaína son la benzoilecgonina (BEG) y la ecgonina metil éster (EME), en un 45% de la dosis administrada respectivamente (Figura 16). La actividad de estos metabolitos es diferente, como se ha podido apreciar a través de un estudio llevado a

[40] Lizasoain, I.; Moro, M:A.; Lorenzo, P. Cocaína: aspectos farmacológicos, Monografía Cocaína, (2001), PNSD, 57-64
[41] De Giovanni N, Marchetti D. Cocaine and its metabolites in the placenta: A systematic review of the literature. Reproductive Toxicologie, (2012) 33: 1–14
[42] Brzezinski MR, , et al. Human liver carboxylesterase hCE-1: binding specificity for cocaine, heroin, and their metabolites and analogs. Drug Metab Dispos. (1997); 25:1089–1096

cabo por Konkol y colaboradores, en el que se ha comprobado la toxicidad de la BEG presente en el compartimento fetal frente al carácter inactivo de la EME[43].

El pico máximo de la benzoilecgonina en sangre se produce aproximadamente a la hora y media del consumo intranasal de cocaína, ya que ésta atraviesa las membranas celulares de forma rápida debido a su carácter lipofílico.
Si el consumo de cocaína es concomitante al de etanol, la reacción de hidrólisis compite con la transesterificación para dar lugar a cocaetileno (CE), un metabolito con mayor potencial tóxico que la cocaína.

Otra ruta competitiva con las anteriores es la N-desmetilación de la cocaína para generar norcocaína, un metabolito que puede ser obtenido por acción de enzimas CYP3A4 y FMO. Diversos estudios han demostrado la importancia metabólica del citocromo CYP3A4, presente en el hígado adulto[44]. Sin embargo, este no ha podido ser detectado en el hígado fetal, lo que implica una limitación de esta ruta metabólica.

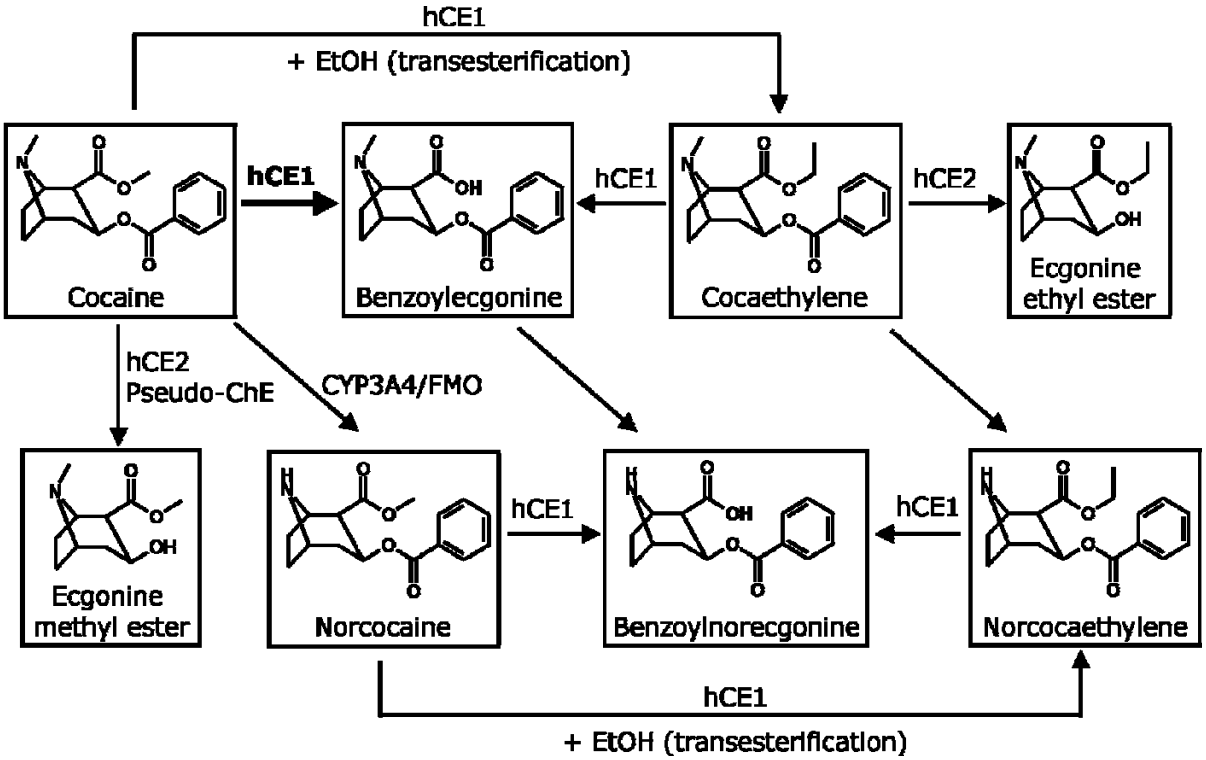

Figura 16. Metabolismo de la cocaína

[43] Konkol RJ et al., Cocaine metabolites in the neonate: potential for toxicity. J Child Neurol (1994);9: 242–8
[44] Yang H-YL, et al, Functional cytochrome P4503A isoforms in human embryonic tissues: Expression during organogenesis. Mol Pharmacol (1994) 46:922–928

Entre un 1 y un 5% de la cocaína ingerida se excreta por la orina sin sufrir cambios, mientras que la benzoilecgonina puede ser detectada durante los días posteriores a su consumo, en función de la vía de administración[40].

La cocaína actúa como una amina simpaticomimética, inhibiendo la recaptación de noradrenalina y dopamina, y bloqueando la recaptación de serotonina.

Además, estudios llevados a cabo en las últimas décadas han puesto de manifiesto la capacidad de la cocaína para bloquear la entrada de Ca^{2+} y liberar acetilcolina, dificultando la difusión de los aminoácidos y otros nutrientes en la circulación placentaria[45].

La exposición intrauterina a cocaína se determina habitualmente mediante la determinación analítica de la cocaína libre (COC) y de su principal metabolito, la benzoilecgonina (BEG) en distintas matrices.

Diversos experimentos de perfusión in vitro han demostrado la capacidad de la cocaína para atravesar fácilmente la barrera placentaria en distinta extensión, en función de numerosas variables interindividuales [46], pero los estudios de perfusión en placentas humanas no son concluyentes acerca del mecanismo por el que se produce dicho paso transplacentario de cocaína [41,46, 47,42].

No obstante, los resultados obtenidos en distintas investigaciones[47,48,49], en las que se encontraron mayores concentraciones de cocaína en el compartimento materno que en el fetal, demuestran la actividad metabólica de la placenta. La presencia de enzimas metabólicas, como la colinesterasas, y datos aportados por diversos estudios realizados en animales permiten afirmar que dicha capacidad metabólica es limitada en comparación con la del hígado[50,51].

El metabolismo placentario provoca diferencias en la acumulación de la droga entre el compartimento materno y el fetal: La benzoilecgonina aparece más tarde en el compartimento

[45]Sastry BV. Placental toxicology: tobacco smoke, abused drugs, multiple chemical interactions, and placental function. Reprod Fertil Dev. (1991) (3) 4:355-72
[46] Van der Aa E. M, Mechanisms of drug transfer across the human placenta, Pharmacy World & Science, (1998) (20) 4:139-148
[47] Schenker S. et al., The transfer of cocaine and its metabolites across the term human placenta. Clin Pharmacol Ther (1993); 53: 329-339
[48] Morishima et al, Dose-related differences in the distribution of cocaine in the maternal-fetoplacental compartments in rats, Neurotoxicology and Teratology (2000) 22: 837-844
[49] Wiggins R.C. et al., Pharmacokinetics of cocaine: Basic studies of route, dosage, pregnancy and lactation, Neurotoxicology (1989) 10: 367- 382
[50] Little B.B. et al., A new placental enzyme in the metabolism of cocaine: An in vitro animal model, Am. J. Obstet. Gynecol. (1995) 172 :1441- 1445
[51] Roe D.A. et al., Metabolism of cocaine by human placentas: Implications of fetal exposure, Am. J. Obstet. Gynecol. (1990) 163: 715-718

fetal porque se acumula en el líquido amniótico, debido a su naturaleza polar. Por este motivo, es posible detectar benzoilecgonina en el lado fetal y no detectar su presencia en materno[52].

Estudios con animales han revelado también la independencia del metabolismo fetal con respecto al materno[53], demostrando la capacidad del feto para metabolizar cocaetileno y otros metabolitos de la cocaína.

Recientemente Concheiro et al[21], han puesto de manifiesto que la detección del consumo de cocaína utilizando la placenta a término como matriz de análisis tiene una ventana de detección de menos de 7 días, muy inferior a otras matrices alternativas como el meconio. El trabajo desarrollado por Malek et al[85], indicó un aumento de la permeabilidad placentaria en casos de consumo concomitante de cocaína o heroína y metadona, como consecuencia del incremento de la transferencia de antipirina en el compartimento materno-fetal. En este sentido, el estudio llevado a cabo por Jauniaux y Gulbis[86] ratificó el aumento de la permeabilidad placentaria en estados avanzados de gestación, y su relación con las alteraciones en el metabolismo proteico y enzimático.

Los trabajos de Concheiro y colaboradores[21] ponen de manifiesto el papel protector de la placenta, así como el carácter complejo del sistema materno-placento-fetal y la necesidad de profundizar en su conocimiento.

Aunque se ha descrito la asociación del consumo materno de cocaína con diversas malformaciones congénitas[54], no se han encontrado diferencias entre el tipo o número de anomalías evidentes entre los recién nacidos expuestos y los no expuestos, ni relación con la dosis o el tiempo de exposición a la cocaína en los casos encontrados[55].

1.3.3.3. LOS OPIÁCEOS Y SU TOXICOCINÉTICA

El término “opiáceo” hace referencia al grupo de alcaloides presentes en el exudado de la Papaver somniferum L. Dentro del grupo de los opiáceos ilegales, la **heroína** es la droga de abuso más consumida en España fundamentalmente por vía intravenosa y/o fumada. En los últimos años, en nuestro país se ha observado un descenso importante de las admisiones a

[52] Morishima H.O., Whittington R.A., Species-, gender-, and pregnancy- related differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cocaine, in: P. Thadani (Ed.), Biological Mechanisms and Perinatal Exposure to Abused Drugs, NIDA Res. (1995) Monogr. 158: 2 -39
[53] Morishima H.O. et al, The disposition of cocaethylene in the rat maternal, placental and fetal compartments, Am. J. Obstet. Gynecol. (1999) 180: 1289-1296
[54] Dusick AM et al. Risk of intracranial hemorrhage and other adverse outcomes after cocaine exposure in a cohort of 323 very low birth weight infants. J Pediatr (1993) 122: 438-445
[55] Chiriboga CA. Neurological correlates of fetal cocaine exposure. Am N Y Acad Sci (1998) 846: 109-125

tratamiento debidas al consumo de heroína, aumentando paralelamente la edad media de los consumidores de esta droga[56].

La vía de administración más frecuente de la heroína es la fumada, la inhalación intrapulmonar, y en menor medida, su consumo por vía intranasal o intravenosa. Asimismo, es frecuente su consumo concomitante al de cocaína.

La biodisponibilidad de la heroína, medida por las concentraciones de morfina, es del 80% por vía intranasal, del 89% fumada[57] y del 45% por inhalación intrapulmonar[58]. Tras su absorción, los opiáceos se distribuyen rápidamente en el organismo, variando su volumen de distribución entre 1.5-4.7 l/Kg[57].

La heroína sufre metabolización por hidrólisis catalizada por carboxilesterasas, generando la 6-monoacetilmorfina (6-MAM) y posteriormente la **morfina** (MOR). Este metabolito activo se transforma en inactivo por conjugación mediante la acción de las UGT (Figura 17). Dentro del grupo de las glucuroniltransferasas, la UGT2B7 es la principal enzima responsable de la formación de los glucurónidos de la 3 y de la 6- morfina, metabolitos inactivos de esta droga. La presencia de la UGT2B7 en tejidos fetales ha sido demostrada mediante estudios en los que se encontró una actividad fetal de esta transferasa equivalente al 10-20% de la manifestada en adultos[59].

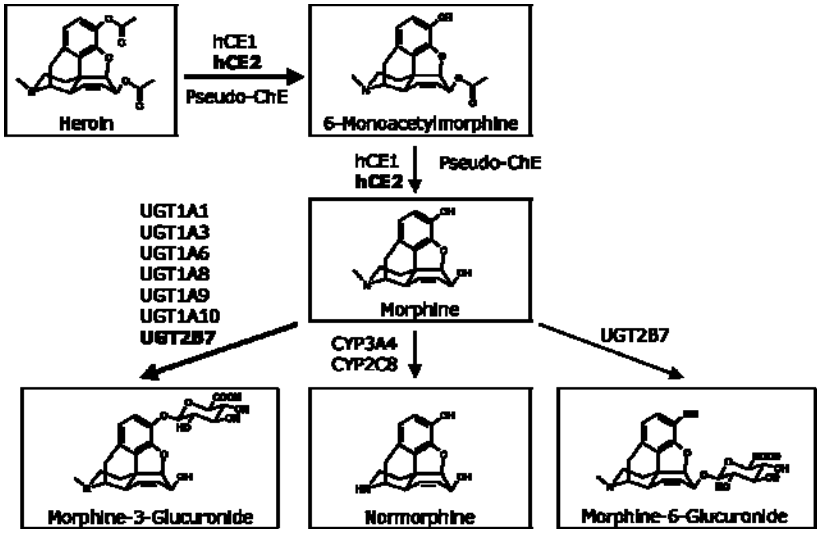

Figura 17. Metabolismo de la heroína

[56] San Molina L., Evolución de la dependencia de heroína y su asistencia en España, Monografía Opiáceos, (2005) 11:21, PNSD
[57] Álvarez Y., Farré M., Farmacología de los opioides, Adicciones,(2005), (17) 2: 21-42
[58] Hendricks VM et al., Heroin self-administration by means of 'chasing the dragon': pharmacodynamics and bioavailability of inhaled heroin, European Neuropsychopharmacology (2001), (11) 3:241-252
[59] Pacifici G. M. et al., Morphine glucuronidation in human fetal and adult liver, European Journal of Clinical Pharmacology, (22) 6: 553-558

La morfina alcanza su pico máximo en sangre aproximadamente 20 horas después de su consumo vía intravenosa, y entre 22 minutos y 2 horas cuando el consumo es fumado. Se excreta a través de la orina, y puede ser detectada durante los 2 días posteriores a su consumo, en función de la vía de administración y dosis.

Uno de los alcaloides minoritarios de la *Papaver somniferum* es la **codeína** (3-metilmorfina), cuya O-desalquilación catalizada por el CYP2D6 genera morfina como principal metabolito (Figura 18). La presencia del citocromo CYP2D6 en el metabolismo fetal ha quedado demostrada mediante diversos estudios[60, 61], apreciándose un incremento de su actividad tras el nacimiento.

Otra ruta que compite con la glucuronidación para generar codeína-6-glucurónido es la N-desmetilación de la codeína, que produce norcodeína. Según un estudio llevado a cabo con animales, el metabolismo fetal de la morfina parece ser independiente de la edad gestacional, lo que hace necesario reconsiderar los datos previos acerca de la escasa capacidad de glucuronidación perinatal. No obstante, los resultados encontrados en animales son difícilmente extrapolables al ser humano, y por tanto se necesita seguir investigando en este campo[20].

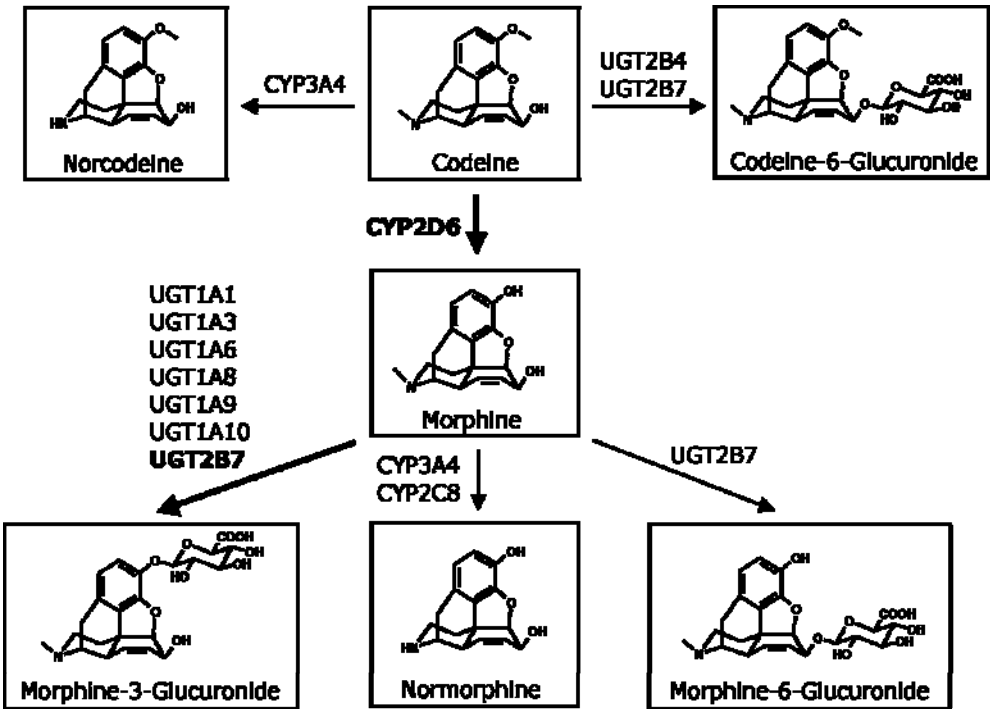

Figura 18. Metabolismo de la codeína

[60] Treluyer J-M, et al, Expression of CYP2D6 in developing human liver. Eur J Biochem (1991) 202:583–588

[61] Gilham DE, et al, Metabolism of MPTP by cytochrome P4502D6 and the demonstration of 2D6 mRNA in human foetal and adult brain by in situ hybridization. Xenobiotica (1997) 27:111–125

Recientes trabajos basados en la detección de opiáceos en diversas matrices biológicas han puesto de manifiesto la capacidad de la placenta para metabolizar este tipo de sustancias[57,62]. El carácter lipófilo y la presencia de estos analitos en la circulación enterohepática provocan una menor acumulación de opiáceos en la placenta frente a matrices como el meconio[21].
La transferencia de otros opiáceos, como la metadona, desde el feto hacia la madre se produce en mayor extensión que la materno-fetal, como ha sido demostrado a través estudios in vitro[62]. Esto puede ser debido a la actividad unidireccional de la P-glicoproteína asociada a su transporte, lo que constituye un factor relevante en la regulación de los opiáceos en la circulación materno-fetal[57].

Los efectos nocivos de la exposición intrauterina a opiáceos han sido demostrados mediante distintos trabajos[63,64], pero el análisis del paso transplacentario de estas sustancias sigue siendo objeto de estudio.

En nuestro trabajo hemos llevado a cabo la detección de la morfina como biomarcador de exposición fetal a este grupo de psicoactivos y de la 6-MAM como biomarcador específico del consumo de heroína.

1.3.3.4. LOS DERIVADOS ANFETAMÍNICOS Y SU TOXICOCINÉTICA

Las anfetaminas son un grupo amplio y variado de sustancias sintéticas estimulantes del SNC. La **anfetamina** es la sustancia más representativa del grupo, pero su uso es poco frecuente en nuestro país. La anfetamina de uso ilegal más frecuente en España es la **metilendioximetanfetamina (MDMA o éxtasis)**. El MDMA se consume por vía oral, siendo absorbido rápidamente en el tracto gastrointestinal, y su pico plasmático se alcanza a las 2 horas de la ingesta, logrando unas concentraciones plasmáticas de 106, 131 y 236 ng/ml, para dosis de 50, 75 y 100 mg, respectivamente.

La semivida de eliminación del MDMA es de unas 8 horas, pero el organismo tarda hasta 40 horas en eliminar el 95% de la dosis absorbida, lo que explica la presencia de efectos secundarios hasta 2 días después de la ingesta. Su excreción es renal. Su detección en la orina es posible durante las 72 horas posteriores a su consumo[65].

[62] Nanovskaya TN et al., Methadone metabolism by human placenta. Biochem Pharmacol (2004) 68:583–91
[63] Wright A, Walker J: Drugs of abuse in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol (2001) 15:987-998
[64] Oyelese Y, Ananth CV: Placental abruption. Obstet Gynecol (2006) 108:1005-1016
[65] Nogué S et al, Urgencias por sobredosis de drogas de abuso, Sección de Toxicología Clínica y Servicio de Urgencias Hospital Clínic. Barcelona, (2008) 57-68

El metabolismo del MDMA es principalmente hepático, a través de los citocromos CYP2D6 y CYP3A4. Como ya hemos mencionado con anterioridad, la presencia de ambos en el metabolismo materno-fetal ha sido demostrada recientemente.

Las principales vías metabólicas del MDMA son la N-desmetilación, catalizada por el citocromo CYP3A4 (Figura 19), para generar 3,4-metilendioxianfetamina (MDA), y la conjugación con glucurónidos o sulfatos dando lugar al complejo conjugado correspondiente. La semivida plasmática de uno de sus principales metabolitos, el MDA, se sitúa en torno a las 16 horas.

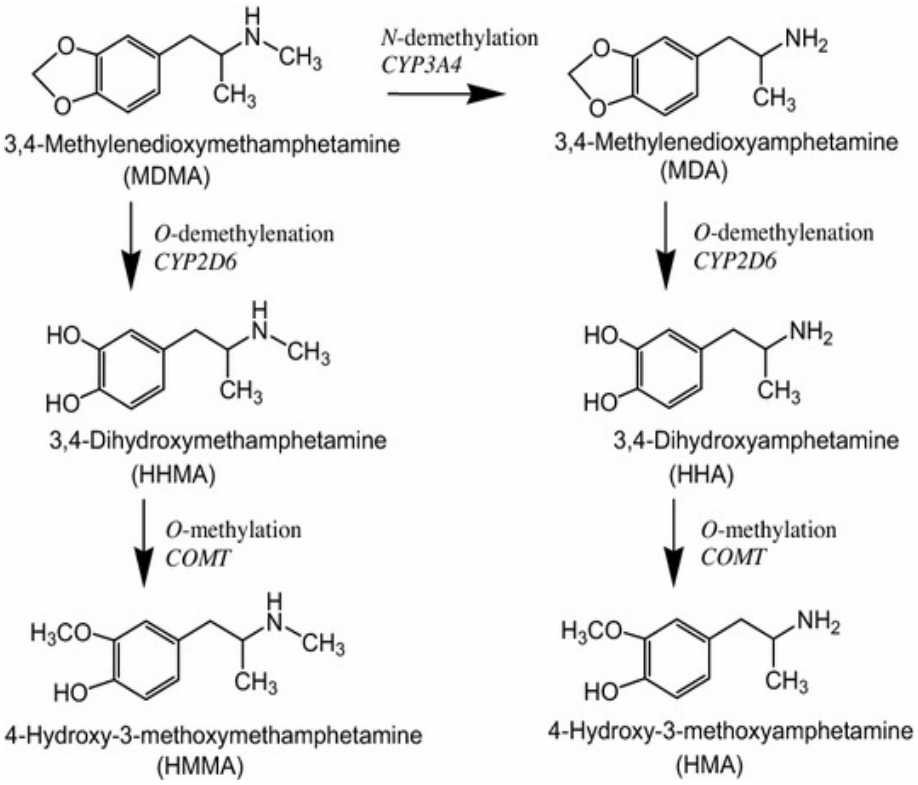

Figura 19. Metabolismo del MDMA

Otra de las drogas ilegales relevantes dentro del grupo de las fenilanfetaminas es la **metanfetamina (MA)** o "speed", un análogo de la anfetamina. La MA se consume vía oral, intravenosa o fumada, siendo su duración de entre 6-24 horas.
Sólo un 50-70% de la dosis administrada se metaboliza, por lo que gran parte se elimina por orina en su forma activa[66].

El metabolismo de la MA es, en gran medida, hepático. Principalmente sufre N-desmetilación catalizada por el citocromo CYP2D6, generando anfetamina. Otras vías metabólicas

[66] Utrilla P, Aspectos farmacológicos de las anfetaminas, Ars Pharmaceutica, (2000), (41):1; 67-77

importantes son la hidroxilación aromática para generar 4-hidroximetanfetamina, y la hidroxilación β para producir norefedrina[67].

La metanfetamina es un estimulante del SNC con potencial neurotóxico. Tanto la anfetamina como la metanfetamina son potentes inhibidores de los transportadores de la serotonina y la noradrenalina que se expresan en la placenta humana[27], lo que provoca una mayor liberación de monoaminas vasoconstrictoras y uterotónicas en el espacio intervelloso de la placenta[27]. Distintos estudios en animales[68,69,70] han demostrado la capacidad de la metanfetamina para atravesar rápidamente la membrana placentaria, alcanzando el compartimento fetal. Una investigación llevada a cabo con ovejas demostró que la metanfetamina se acumula en los tejidos fetales, alcanzando concentraciones superiores a las encontradas en el plasma fetal[68].

La presencia de anfetaminas en matrices como el meconio y la sangre de cordón también ha sido demostrada a través de estudios post-mortem de recién nacidos expuestos perinatalmente a este tipo de drogas[71], sugiriendo la posibilidad de que provoquen efectos nocivos en el desarrollo del embarazo.

La exposición materna y neonatal a MDMA ha sido estrechamente relacionada con los casos de policonsumo, lo que podría tener importantes consecuencias de cara a los efectos provocados por la exposición fetal a sustancias de abuso[72]. Por este motivo, hemos incluido este grupo de sustancias dentro de nuestra investigación, seleccionando como biomarcadores de exposición la metanfetamina (MA) y la metilendioximetanfetamina (MDMA), derivados anfetamínicos más consumidos a nivel mundial y nacional, respectivamente.

1.3.3.5. EL TABACO Y SU TOXICOCINÉTICA

El tabaco es segunda droga legal más consumida en nuestro país[4]. Su principal componente es la nicotina (Figura 20), una sustancia que se consume por vía fumada, y cuyos metabolitos mayoritarios son la cotinina (COT), generada por oxidación de la nicotina, y posteriormente desmetilada para dar lugar a norcotinina, y la nornicotina que se forma por la N-desmetilación

[67] Cruickshank CC, Dyer KR , A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. Addiction.(2009) (104) 7:1085-1099
[68] Burchfield DJ, et al. Disposition and pharmacodynamics of methamphetamine in pregnant sheep. JAMA (1991) 265:1968–1973
[69] Stek AM, et al. Maternal and fetal cardiovascular responses to methamphetamine in the pregnant sheep. Am J Obstet Gynecol (1993)169:888–897
[70] Won L, et al. Methamphetamine concentrations in fetal and maternal brain following prenatal exposure. Neurotoxicol Teratol (2001) 23:349–354
[71]Montgomery D, et al. Testing for fetal exposure to illicit drugs using umbilical cord tissue vs meconium. J Perinatol (2006) 26:11–14
[72] Garcia-Bournissen F, Rokach B, Karaskov T, Koren G, Methamphetamine detection in maternal and neonatal hair: implications for fetal safety, Arch Dis Child Fetal Neonatal (2007) 92:351–355. doi: 10.1136/adc.2006.100156

directa de la cotinina. La formación de cotinina y norcotinina están catalizadas por el citocromo CYP2A6.

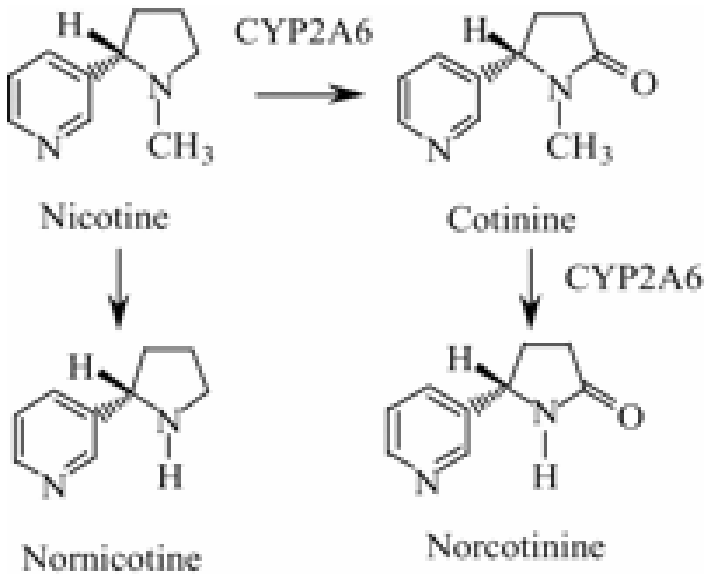

Figura 20. Metabolitos principales de la nicotina

La nicotina se encuentra en un porcentaje de 1 a 2 % en los cigarrillos, de manera que un cigarrillo normal de 1 gramo contiene 10 a 20 miligramos.
El 10% de esta nicotina pasa al humo del cigarrillo, es decir 1 a 2 miligramos[73]. Se absorbe fundamentalmente a través de los pulmones (de un 79 a un 90%) y en menor medida a través de la mucosa bucal y plexos sublinguales (4 a 40%) y de la piel, llegando al cerebro donde están los receptores al cabo de unos 7 segundos[74]. La nicotina puede ser detectada en sangre hasta 10 horas después de su consumo fumado, y su vida media es de 1-2 horas. Aproximadamente el 70-80% de nicotina se transforma en cotinina, metabolito que tiene una vida media de entre 16-18 horas.

La nicotina es una molécula liposoluble, capaz de atravesar la membrana placentaria, causando numerosos efectos nocivos sobre el feto[75]. Actúa bloqueando los receptores colinérgicos presentes en la placenta y, por tanto, también bloquea el transporte de aminoácidos facilitado por la acetilcolina. Además, el monóxido de carbono y otros gases asociados al consumo de tabaco inducen a la hipoxia placentaria, disminuyendo los niveles de

[73] Rose JE, Behm FM, Westman EC, Coleman RE. Arterial nicotine kinetics during cigarette smoking and intravenous nicotine administration: implications for addiction. Drug Alcohol Depend (1999) (56)2:99-107
[74] Jiménez Treviño L. et al, La nicotina como droga; Monografía Tabaco, vol 16,suplemento 2, Adicciones, (2004) 144:155, PNSD
[75] Jauniaux E., Maternal Tobacco Exposure and Cotinine Levels in Fetal Fluids in the First Half of Pregnancy, Obstetrics & Gynecology (1999) 93 :25-29

ATP en las células de la placenta, y afectando a los procesos dependientes de esta sustancia[45].

La capacidad de discriminar entre la exposición activa y pasiva a tabaco se ha logrado recientemente, a través del uso de la cotinina en orina y en suero de cordón como biomarcador[76] de exposición.

La exposición intrauterina a nicotina en el primer trimestre de la gestación también ha sido evaluada indirectamente a través de la determinación de su principal metabolito, la cotinina, encontrándose una mayor acumulación de estas sustancias en la cavidad exocoelómica que en el suero en fumadoras activas[75]. Esto es debido a que el fluido coelómico tiene una baja capacidad de migración hacia el compartimento materno, ya que constituye una reserva de nutrientes para el feto.

Un estudio con fumadoras embarazadas en distintos periodos de gestación ha corroborado el paso transplacentario de cotinina, observando que la transferencia de este metabolito aumenta con la edad gestacional. Además, esta investigación también sugiere la posibilidad de que el consumo crónico de tabaco durante el embarazo esté relacionado con una mayor permeabilidad placentaria a otras sustancias de abuso[75].

Los numerosos efectos nocivos causados por la nicotina y sus metabolitos han motivado la profundización en el conocimiento y detección intrauterina de estas sustancias en diversas matrices biológicas.

En este trabajo hemos analizado la nicotina y la cotinina presentes en la placenta y en los restos fetales como biomarcadores de la exposición intrauterina a tabaco, independientemente de su consumo activo o pasivo.

1.3.4. EFECTOS DEL CONSUMO DE SUSTANCIAS DE ABUSO DURANTE EL EMBARAZO

Numerosos estudios han demostrado que el consumo de drogas durante el embarazo tiene importantes efectos negativos en las madres, en sus fetos y en el correcto desarrollo de las funciones de la placenta[77,78]. El tabaco, la cocaína y las anfetaminas producen parte de sus efectos mediante la inhibición de los transportadores de serotonina, norepinefrina, y transportador dopamina del SNC y periférico (Figura 21). Durante el embarazo esto afecta a la

[76] Pichini S. et al, Cord Serum Cotinine as a Biomarker of Fetal Exposure to Cigarette Smoke at the End of Pregnancy, Environ Health Perspect. (2000) (108) 11: 1079–1083
[77] Plessinger MA, Prenatal exposure to amphetamines. Risks and adverse outcomes in pregnancy, Obstet Gynecol Clin North Am (1998) 25:119–138
[78] Kaltenbach K, The effects of maternal cocaine abuse on mothers and newborns, Curr Psychiatry Rep (2000) 2: 514–518

madre embarazada, así como al feto, dando lugar a contracciones uterinas, vasoconstricción, disminución del flujo sanguíneo transplacentario y alteraciones en el desarrollo intrauterino.

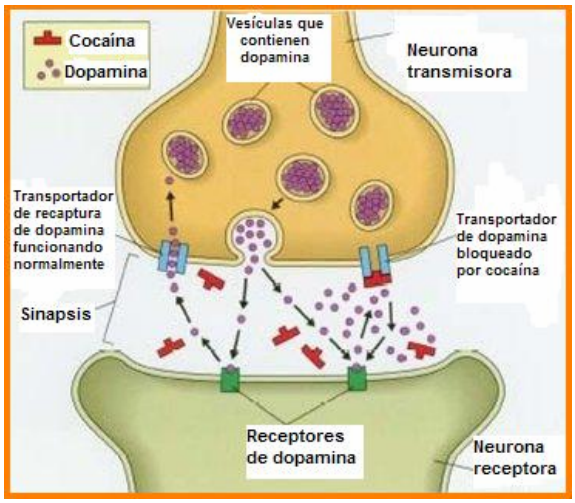

Figura 21. Funciones del transportador de dopamina en el sistema nervioso.

Por lo tanto, la placenta no es simplemente un espectador inactivo en los efectos provocados por las sustancias de abuso en el feto en desarrollo, sino que actúa como un objetivo directo de estas sustancias, lo que compromete las funciones esenciales de la normal de este órgano, provocando importantes efectos negativos sobre el feto en desarrollo.

1.3.5. LA PLACENTA COMO MATRIZ DE EXPOSICIÓN A XENOBIÓTICOS

La existencia de sustancias de abuso en la placenta está sometida a una gran variabilidad, debido a los numerosos factores de los que depende el paso transplacentario de las mismas. El momento y la dosis de consumo también son elementos clave en la detección analítica de estas sustancias, especialmente debido a que la ventana de exposición en esta matriz se limita a unas horas previas al nacimiento. En cualquier caso, la presencia de drogas de abuso en la placenta puede interferir en las diversas funciones en las que esta interviene, provocando una serie de efectos adversos para el desarrollo del embarazo y para el feto.

La ventaja del tejido de la placenta obtenida como material de desecho durante el parto, sobre las matrices tradicionales tales como la orina y la sangre, es que la recolección es no invasiva y relativamente fácil de realizar.

Por otra parte, las dificultades a la hora de determinar el consumo en la mujer embarazada son variadas y complejas:

- La ausencia de encuestas específicas adaptadas a este tipo de pacientes

- La reticencia de las consumidoras embarazadas a admitir el uso de drogas de abuso
- La baja percepción del riesgo asociado al consumo experimental
- El aumento del número de embarazos no deseados durante los últimos años
- La falta de información suministrada por parte del personal sanitario especializado.

En la actualidad, la obtención de información precisa acerca del consumo de sustancias de abuso durante el embarazo se limita a la anamnesis clínica, lo que implica una ausencia total de marcadores objetivos que permitan evaluar con corrección el consumo real[4]. Diversos estudios[7,79,80,81] han demostrado la discrepancia entre el consumo asumido por las encuestadas y el real, poniendo de manifiesto la necesidad de utilizar biomarcadores objetivos que nos permitan determinar la exposición fetal a drogas y prevenir/evaluar los daños sufridos por el feto ante la presencia de los distintos agentes tóxicos.

El tejido placentario ya ha sido utilizado como matriz biológica en la monitorización fetal a otros xenobióticos como metales pesados y plaguicidas organoclorados[82,83] demostrando su utilidad en la detección de estas sustancias durante el embarazo (Figura 22).

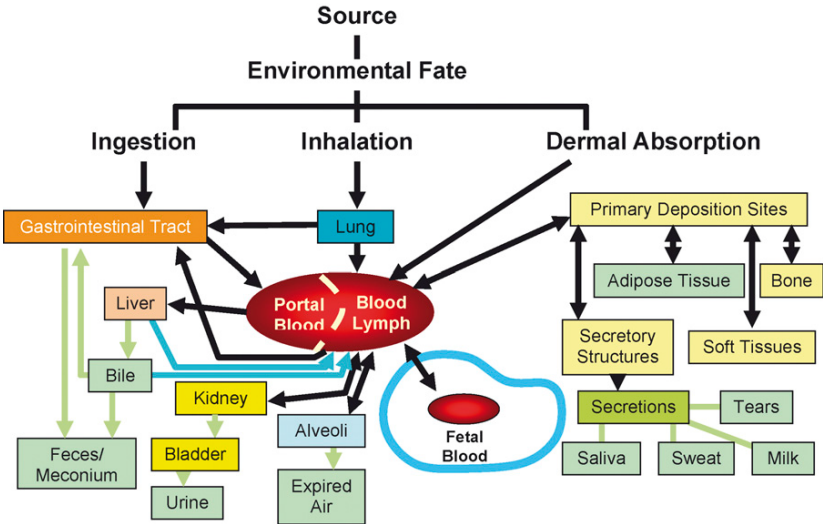

Figura 22. Transferencia de tóxicos materno-fetal.

[79]Mardomingo et al, Consumo de drogas durante el embarazo y morbilidad neonatal: cambios epidemiológicos en los últimos 10 años. An. Pediatr. (2003); 58: 574-9

[80] ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas).Med. Clin (Barc) (1999) 112: 41-4

[81] Falcon et al., Exposure to psychoactive substances in women who request voluntary termination of pregnancy assessed by serum and hair testing; Forensic Science International (2010) 196: 22–26

[82] Iyengar GV y Rapp A, Human placenta as a 'dual' biomarker for monitoring fetal and maternal environment with special reference to potentially toxic trace elements. Part 3: Toxic trace elements in placenta and placenta as a biomarker for these elements, The Science of the Total Environment (2001) 280:221-238

[83] Falcon et al, Environmental Exposures to Lead and Cadmium Measured in Human Placenta, Archives Environmental Health , (2002) 598-602

La capacidad de transporte de xenobióticos hacia y desde el compartimento fetal está asociada a la presencia de diversos tipos de proteínas transportadoras, que actúan como parte activa en la barrera feto-placentaria. Entre estos transportadores destaca la glicoproteína-P, que se encuentra presente el la unidad materno-fetal desde el primer trimestre del embarazo[84]. Esta proteína actúa como una bomba transportadora, permitiendo la salida de sustancias desde el medio intracelular al extracelular, y parece desempeñar un papel protector frente a los efectos tóxicos y teratógenos de determinadas sustancias sobre el feto. Recientemente también se ha descubierto que algunos transportadores de aminoácidos pueden actuar en sentido inverso, facilitando el paso de xenobióticos al compartimento fetal, debido a su similitud estructural con los aminoácidos[27].

Además, determinadas enzimas responsables del metabolismo de xenobióticos en la placenta humana pueden ser inhibidas debido a la presencia de agentes exógenos. La nicotina, la cocaína y los cannnabinoides inhiben a los transportadores de aminoácidos en la unidad feto-placentaria, y el alcohol reduce la transferencia de ácido linoléico y docosahexanoéico a través de la placenta. Estas interferencias causadas por los xenobióticos en la expresión de proteínas transportadoras provocan efectos adversos en la placenta que implican alteraciones en el desarrollo del feto y del neonato.

[84] Tanabe et al, Expression of P-glycoprotein in Human Placenta: Relation to Genetic Polymorphism of the Multidrug Resistance (MDR)-1 Gene, The journal of pharmacology and experimental therapeutics (2001) (297) 3:1137–1143

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

2.1. PLANTEAMIENTO Y ESQUEMA DE TRABAJO. HIPÓTESIS

Este trabajo de investigación se ha diseñado con el objeto de estudiar el paso transplacentario de las principales drogas legales (tabaco) e ilegales (cannabis, cocaína, anfetamina y sus derivados y opiáceos) durante el primer trimestre de la gestación, mediante la detección y cuantificación de biomarcadores sensibles detectables en matrices no convencionales, como la placenta y los restos fetales, procedentes de embarazadas que se han sometido a una IVE. La metodología de trabajo ha estado basada en el uso de distintas herramientas de detección, como los cuestionarios de prevalencia de consumo de sustancias de abuso a los que fueron sometidas las participantes en el estudio, y la determinación analítica de la presencia de estas sustancias en la placenta y los tejidos fetales procedentes de las IVE.

La mayoría de los trabajos que investigan el paso transplacentario de estas sustancias, los efectos derivados de su consumo y sus mecanismos de acción, se realizan con animales. Sin embargo, estos presentan limitaciones referentes a la valoración de la embriotoxicidad y dosificación de la droga en el animal.

Durante las últimas décadas se han llevado a cabo estudios[21,85,86] ex-vivo en placentas humanas obtenidas en embarazos a término. El trabajo desarrollado por Malek et al[85], indicó un aumento de la permeabilidad placentaria en casos de consumo concomitante de cocaína o heroína y metadona, como consecuencia del incremento de la transferencia de antipirina en el compartimento materno-fetal. En este sentido, el estudio del paso transplacentario de cotinina, llevado a cabo por Jauniaux y Gulbis[86], ratificó el aumento de la permeabilidad placentaria en estados avanzados de gestación, y su relación con las alteraciones en el metabolismo proteico y enzimático.

Los trabajos de determinación de opiáceos de Concheiro et al[21] ponen de manifiesto el papel protector de la placenta, así como el carácter complejo del sistema materno-placento-fetal y la necesidad de profundizar en su conocimiento.

Los diversos estudios de perfusión en placentas humanas que se han realizado, hacen referencia a estados avanzados de la gestación. Sin embargo, el primer trimestre del embarazo sigue siendo objeto de estudio a este respecto.

Por este motivo, nos hemos propuesto la realización de un trabajo de investigación basado en el estudio del paso transplacentario de las principales sustancias de abuso (cannabis, cocaína,

[85] Malek et al, The impact of cocaine and heroin on the placental transfer of methadone, Reproductive Biology and Endocrinology (2009) 7:61
[86] Jauniaux E., Gulbis B. Placental transfer of cotinine at 12-17 weeks of gestation and at term in heavy smokers, Reproductive BioMedicine Online, (2001) , (3) 1: 30-3

opiáceos, derivados anfetamínicos y tabaco) en el primer trimestre de la gestación, realizando una aproximación a la distribución de dichos tóxicos y sus metabolitos en el compartimento materno-fetal. Para ello, hemos procedido a la recogida de muestras de restos abortivos de las interrupciones del embarazo realizadas en una clínica acreditada, y al posterior análisis en estas matrices biológicas de dichas drogas/metabolitos como biomarcadores de consumo.

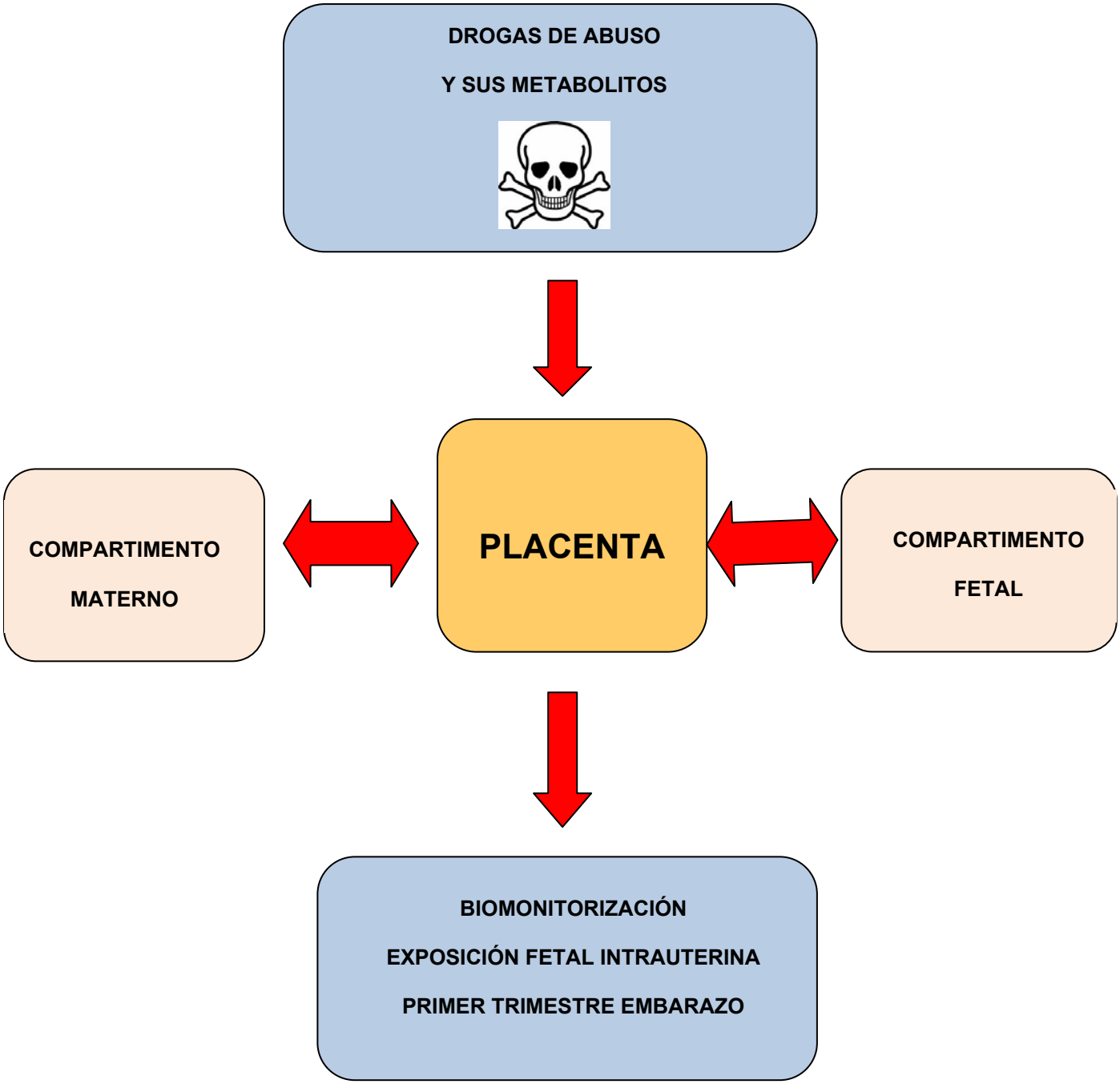

Figura 23. Esquema del trabajo de investigación.

3. OBJETIVOS

Objetivos principales

1. Estudiar el paso transplacentario de las distintas sustancias de abuso a través de su análisis en las distintas matrices biológicas y la posible presencia de metabolitos.

2. Conocer la exposición objetiva del feto en el primer trimestre de la gestación a tabaco y otras sustancias de abuso (cannabis, cocaína, opiáceos, anfetaminas y derivados) mediante su determinación directa en los restos abortivos.

3. Realizar una aproximación de la distribución de las sustancias de abuso estudiadas y sus metabolitos en la mujer embarazada en el primer trimestre de gestación.

Objetivos secundarios

1. Comprobar si los valores obtenidos en las matrices analizadas se correlacionan con los resultados obtenidos a partir de los cuestionarios estructurados.

2. Desarrollar metodologías de análisis específicas y sensibles para estas sustancias en las nuevas matrices: placenta y restos abortivos.

4. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES

Desde el punto de vista de la Bioética, los trabajos de investigación basados en el uso de embriones/fetos humanos requieren de un gran control legislativo a nivel europeo y nacional, que permita regular las condiciones en que se llevan a cabo así como su aplicación en el ámbito sanitario.

4.1. LEGISLACIÓN ACTUAL EN EUROPA

En este trabajo hemos seguido la directiva 2004/23/EC de la Unión Europea, de 31 de marzo de 2004, que establece las normas de control y seguridad de la donación, obtención, evaluación, procesamiento, preservación, almacenamiento y distribución de células y tejidos humanos.

Además, se han respetado la Directiva 2006/86/CE, de la Comisión de 24 de octubre de 2006, referente a los requisitos de trazabilidad, notificación de las reacciones y los efectos adversos graves y determinados requisitos técnicos para la codificación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos, y la Directiva 2006/17/CE de la Comisión de 8 de febrero de 2006, en lo relativo a determinados requisitos técnicos para la donación, la obtención y la evaluación de células y tejidos humanos.

4.2. LEGISLACIÓN ACTUAL EN ESPAÑA

La reforma del Código Penal[87] en España despenalizó la interrupción voluntaria del embarazo cuando concurriera alguna de las indicaciones legalmente previstas: grave peligro para la vida o la salud física y psíquica de la embarazada, cuando el embarazo fuera consecuencia de una violación o cuando se presumiera la existencia de graves taras físicas o psíquicas en el feto.

Los nuevos avances científicos en el ámbito de la investigación biomédica también han puesto de manifiesto la necesidad de publicar nuevas leyes que regulen este tipo de trabajos. . Con este objetivo, se desarrolló la norma fundamental del ordenamiento jurídico en el ámbito asistencial y de la investigación en España, regida por la Ley 14/2006 sobre técnicas de reproducción asistidas, el Real Decreto 1301/2006 sobre células y tejidos humanos y la Ley 14/2007 de investigación biomédica.

Según marca esta ley, *"las investigaciones a partir de muestras biológicas humanas se realizarán en el marco del respeto a los derechos y libertades fundamentales, con garantías de*

[87] Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo

confidencialidad en el tratamiento de los datos de carácter personal y de las muestras biológicas, en especial en la realización de análisis genéticos"[88].

En base a la normativa vigente, se elaboró un protocolo de estudio que fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de la Universidad de Murcia y por la Comisión de Seguimiento y Control de la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos.

Se invitó a las embarazadas a participar en el estudio, siguiendo el protocolo de Consentimiento informado de los Progenitores para la utilización de material biológico humano de origen fetal con fines de investigación, aprobado por la por la Comisión de Seguimiento y Control de la Donación de Células y Tejidos Humanos.

También se respetaron los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la Declaración de Helsinki[89], adjunta en los Anexos de esta Memoria. Se siguió la normativa legal sobre la confidencialidad de los datos[90] (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de carácter personal) y la normativa recogida en la Ley 42/1988 (RD 1301/2006), de 28 de diciembre, de donación y utilización de embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos[91].

[88] BOE 159, 4 julio de 2007; Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica
[89] WMA, Declaration of Helsinki- Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 1964, amended by the 59 th WMA General Assembly, Seoul, Korea (2008), 1-7
[90] BOE 298, 14 de diciembre de 1999; Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de carácter personal
[91]BOE 314, 31 de diciembre de 1988; Ley 42/1988, de 28 de diciembre, de donación y utilización de embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos

5. SUJETOS Y MÉTODOS

5.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

En esta primera fase, llevada a cabo entre septiembre de 2007 y marzo de 2010, se informó del proyecto a realizar a las mujeres que se iban a someter a una intervención para interrumpir voluntariamente su embarazo (IVE) en la semana 12 del mismo. Las intervenciones fueron llevadas a cabo en una clínica privada de Murcia concertada y autorizada, según las disposiciones establecidas por el RD 2409/1986[92], de 21 de noviembre.

Teniendo en cuenta los datos epidemiológicos sobre consumo de drogas en España (Informe EDADES) y los encontrados en Barcelona en el "Proyecto Meconio", estimamos suficiente un número aproximado de 250 gestantes para llevar a cabo el estudio.

Una vez firmado el documento de consentimiento informado, se procedió a rellenar un cuestionario estructurado, donde se interrogó a las participantes acerca del consumo de sustancias de abuso y otros factores epidemiológicos y socioculturales de interés para elaborar el estudio observacional prospectivo, de tipo transversal. Los criterios de inclusión implicaron a mujeres embarazadas que concurrían alguna de estas daos indicaciones: « Grave riesgo para la vida o la salud de la embarazada».

Se respetó el límite temporal establecido por la ley en 22 semanas de gestación, sin encontrar casos excepcionales de interrupción del embarazo[87]. Se escogió un punto de corte gestacional que garantiza una cantidad de muestra suficiente de cara a la determinación analítica y abarca el 1º trimestre.

Así, los criterios de inclusión fueron:

- Mujeres embarazadas en la semana 12 de gestación.
- Firma del consentimiento informado.

Los criterios de exclusión marcados para este trabajo fueron:

- La negativa a participar en el estudio.
- Las dificultades de comunicación que impedían las entrevistas o la comprensión de los objetivos y alcance del estudio.
- No cumplir los criterios de inclusión (12 semanas de gestación).

La puesta a punto de la técnica implicó la recogida de un total de 64 muestras adicionales, utilizadas como blancos analíticos.

[92] RD 2409/1986, 21 de noviembre. Interrupción voluntaria del embarazo. Centros sanitarios acreditados y dictámenes preceptivos para la práctica legal, BOE 24 noviembre 1986

5.2. MÉTODOS

5.2.1. ENCUESTA EPIDEMIOLÓGICA

Los entrevistadores contactaron con las participantes en el estudio, tras haber consentido estas a la interrupción voluntaria del embarazo. La entrevista se llevó a cabo en la sala de espera de la clínica acreditada para la IVE, el día de la intervención y previamente a ésta. Las participantes fueron elegidas de manera consecutiva. Todas ellas fueron consultadas y dieron su consentimiento para participar en el estudio antes de ser sometidas a la intervención. Fueron sometidas a un cuestionario en el que se recogió la siguiente información:

- Número de historial clínico.
- Dirección de la residencia habitual.
- Edad.
- Nivel de estudios.
- Trabajo.
- Ingresos propios.
- Número de hijos anteriores.
- Número de abortos.
- Asistencia regular a consulta ginecológica.
- Uso de anticonceptivos.
- Consumo de cannabis, cocaína, opiáceos, derivados anfetamínicos y tabaco y pautas de consumo antes y durante el embarazo.
- Enfermedades crónicas y patologías sufridas durante la gestación.
- Consumo de medicamentos antes y durante el embarazo.

Una vez recogidos los cuestionarios, se revisaron todos los historiales clínicos de las participantes para comprobar los datos obtenidos y completar o subsanar errores en los casos necesarios.

5.2.2. PUESTA A PUNTO DE LA TÉCNICA DE ANÁLISIS DE SUSTANCIAS DE ABUSO EN PLACENTA Y RESTOS ABORTIVOS NO VIABLES

La puesta a punto del método requirió de los siguientes reactivos e instrumentos:

REACTIVOS

- Estándares internos deuterados / no deuterados de las drogas de abuso:

- 11-nor-9-carboxi-Δ-9-THC, cocaína, benzoilecgonina, cocaetileno, anfetamina, 3,4-

metilendioximetanfetamina (MDMA), metanfetamina, metadona, Δ-9-THC-COOH-d3, cocaína-d3, benzoilecgonina-d3, cocaetileno-d3, anfetamina-d5, 3,4-metilendioximetanfetamina-d5 (MDMA-d5), metanfetamina-d8, suministrados por Cerilliant (Austin, TX, EE.UU.).

- Nicotina-d3 y cotinina-d4 adquiridas a Sigma-Aldrich Corporation (St. Louis, MO, EE.UU.).
- Morfina y morfina-d3 suministradas por Lipomed Inc. (Cambridge, MA, EE.UU.).

- Agua ultrapura obtenida por un sistema de purifficación Milli-Q (Milli-pore, Molsheim, Francia).

- Otros reactivos y disolventes de análisis cromatográfico suministrados por Merck (Darmstadt, Alemania).

- N-metil-N-(trimetilsilil) tri-fluoroacetamida (MSTFA) suministrado por Macherey-Nagel (Düren, Alemania).

INSTRUMENTACIÓN

- Cromatógrafo de gases-espectrómetro de masas (GC/MS)

Se ha trabajado con un cromatógrafo de gases 6890 Series Plus equipado con un autosampler Agilent 7683 y acoplado a un detector de masas selectivo 5973 N (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA).

- Columnas de cromatografía

Columnas GC capilares 5% fenil-95% dimetil polisiloxano (ZB-5, 15 m x 0,25 mm de diámetro interno, 0,25 µm de espesor de película, Phenomenex, Inc.).

- Columnas de extracción

Se utilizaron columnas poliméricas Strata TM-X-C para extracción en fase sólida (SPE), suministradas por Phenomenex, Inc. (Torrance, CA, USA).

- Cámara fría y congeladores

Se utilizaron para el almacenamiento de las muestras a -80ºC, así como para la conservación de los reactivos a -20ºC.

- Tubos de plástico y vidrio estériles, y viales para cromatografía

Se emplearon para almacenamiento de la muestra, extracción y análisis por cromatografía.

- **Balanza y pipetas automáticas**

Se ha trabajado con balanza para el pesado de las porciones de muestra a analizar. También se emplearon pipetas de succión y expulsión automática para manipular los reactivos, así como pipetas de volumen variable para los análisis químicos.

5.2.3 OBTENCIÓN Y ALMACENAMIENTO DE LAS MUESTRAS BIOLÓGICAS

Durante la intervención practicada para la interrupción voluntaria del embarazo se tomaron muestras pareadas de placenta y restos abortivos.

La toma de muestras biológicas se llevó a cabo después de la intervención, que se realizó por el método de aspiración. Se separó la placenta de los tejidos fetales mediante una lupa binocular para la identificación correcta de los mismos. Las muestras se almacenaron individualmente en tubos de plástico etiquetados con el número de historial clínico y se congelaron a -80ºC.

5.2.4. PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS Y DETERMINACIONES ANALÍTICAS

5.2.4.1. PREPARACIÓN DE LAS DISOLUCIONES ESTÁNDAR

Se prepararon disoluciones stock metanólicas de concentración 1 mg/ml, de cada componente por duplicado, para HPLC, y se conservaron a -20ºC. Una de las disoluciones fue empleada para la preparación de curvas de calibrado a concentraciones de 10 y 1 µg/ml, y la segunda disolución se usó para la preparación de patrones de calidad.

Los estándares deuterados internos se usaron como estándares internos de sus compuestos análogos, excepto los de morfina-d3 y cocaína-d3, que se emplearon como estándares internos de metadona y morfina, y de cocaetileno y cocaína respectivamente. Para ello fueron diluidos en metanol, obteniendo una disolución de concentración 1 µg/ml, que se almacenó a -20ºC.

5.2.4.2. PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS DE PLACENTA Y TEJIDOS FETALES

Trabajamos con las muestras de placenta y restos fetales de forma individual, y siguiendo el mismo procedimiento para ambos restos biológicos.

Una vez descongelada la muestra de placenta/tejido fetal, se tomó 1 g de la misma para someterla a homogeneización. Se cortó finamente y se mezcló con 5 ml de $HClO_4$ 0,1%. Para optimizar la homogeneización, la mezcla se sometió a baño ultrasónico durante 45 minutos. Estas muestras, junto con las muestras de calibrado y los patrones de calidad se combinaron con 50 µl de los estándares deuterados internos de concentración 1 µg/ml. Las muestras resultantes reconstituidas se sometieron a extracción.

5.2.4.3. EXTRACCIÓN DE LAS MUESTRAS DE PLACENTA Y TEJIDOS FETALES

Los restos biológicos reconstituidos se sometieron a extracción en fase sólida (SPE) con columnas Strata-TM-X-C de fase reversa y de intercambio catiónico fuerte. Las columnas fueron preacondicionadas con 2 ml de metanol y equilibradas con 2 ml de H_2O. Los extractos (mezclados con H_3PO_4 2%) fueron inyectados a razón de 1 ml/min en las columnas de SPE. Las columnas fueron lavadas con 2 ml de HCl 0,1% y secadas al vacío durante 5 minutos. Los componentes ácidos y neutros fueron eluidos con 4 ml de metanol a 1 ml/min, seguido de una segunda elución con 2 ml de hidróxido de amonio/isopropanol 5% para los componentes básicos a razón de 1 ml/min. Estos extractos fueron combinados y evaporados bajo corriente de nitrógeno a 23ºC. Los trimetilsililderivados se formaron por reacción con 50 µl de trimetilsilil trifluoroacetamida (MSTFA) como agente derivatizante, en baño seco a 60ºC durante 30 minutos.

5.2.4.4. CURVAS DE CALIBRADO Y CONTROL DE CALIDAD

Las curvas de calibración diarias fueron obtenidas analizando el blanco pretestado de muestras de placenta fortificadas con 5, 125, 250, 375 y 500 ng de cada sustancia por g de tejido placentario. Los patrones de calidad (6, 200 y 425 ng/g de tejido placentario) se incluyeron en cada lote analizado para los cálculos de los parámetros de validación. Las muestras de calibrado y los patrones de calidad fueron tratados y procesados como muestras desconocidas. La tabla 3 recoge los límites de detección (LOD) y cuantificación (LOQ) de los diversos analitos.

ANALITO	LÍMITE DE DETECCIÓN (LOD) (ng/ml), n = 4	LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN (LOQ) (ng/ml), n = 4
MORFINA	2,4	7,3
COCAÍNA	0,7	2,2
BENZOILECGONINA	2,7	8,3
COCAETILENO	0,2	0,5
METADONA	6,1	18,6
Δ-9-THC-COOH*	1,3	3,9
ANFETAMINA	1,1	3,4
METANFETAMINA	0,7	2,2
MDMA	2,2	6,5
NICOTINA	4,6	13,9
COTININA	0,7	2,1

Tabla 3. Límites de detección y cuantificación de los analitos objeto de estudio.
(*Δ-9-THC-COOH: 11-nor-9-carboxi-Δ-tetrahidrocannabinol)

5.2.4.5. DETERMINACIÓN DE DROGAS DE ABUSO

Los extractos de las muestras se analizaron por **cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS),** según las siguientes especificaciones:

La identificación de las drogas/metabolitos se consiguió a partir de los tiempos de retención obtenidos al inyectar los extractos en un cromatógrafo de gases 6890 Series Plus, equipado con un autosampler Agilent 7683 y acoplado a un detector de masas selectivo 5973 N (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA). La adquisición de los datos y el análisis fueron llevados a cabo mediante un software estándar proporcionado por el proveedor (Agilent Chemstation).

Las muestras fueron inyectadas en modo splitless y la separación de los analitos se llevó a cabo en una columna capilar 5% fenil-95% dimetil polisiloxano (ZB-5, 15 m x 0,25 mm de diámetro interno, 0,25 µm de espesor de película, Phenomenex, Inc.).

La temperatura del horno fue programada a 70ºC, durante 2 minutos, seguida de la siguiente rampa de temperatura:

- 30ºC/min a 160ºC
- 5ºC/min a 170ºC
- 20ºC/min a 200ºC
- 10ºC/min a 220ºC
- y finalmente fue incrementada desde 30ºC/min a 300ºC, constantes y mantenidos durante 3 minutos.

El inyector y la interfase operaron a 280ºC. Se empleó un flujo constante de 0,8 ml/min de helio como gas transportador. La separación cromatográfica de todos los componentes analizados se alcanzó a los 16,2 minutos.

El espectrómetro de masas operó en modo de ionización por impacto de electrones a 70 eV. El espectro de impacto de electrones (EI) de los respectivos analitos y los estándares internos deuterados se registraron en modo escáner (rango de escaneo de 40-55o m/z) para determinar los tiempos de retención y las masas de los fragmentos característicos.

Se monitorizaron las masas de tres fragmentos característicos en el monitor selectivo de iones (SIM), para análisis rutinario, Los iones seleccionados para la identificación y cuantificación de sustancias se muestran en la tabla 4. El criterio aceptado para el radio iónico fue una desviación ≤ 20% del radio iónico medio de todos los calibradores, patrones de calidad y muestras de placenta.

ANALITO	TIEMPO DE RETENCIÓN (min)	IÓNES CARACTERÍSTICOS (m/z)
d3-MOR-bis-O-TMS	12,59	432, 417,404
MOR-bis-O-TMS	12,61	429,414,401
METADONA	10,85	294,178,85
d3-COC	11,22	185,306,275
COC	11,22	182,303,272
COCAETILENO	11,53	196, 317, 82
d3-BE-O-TMS	11,58	243, 85, 364
BE-O-TMS	11,60	240, 82, 361
d3-Δ9-THC-bis-O-TMS	13,32	374, 476, 491
Δ9-THC-bis-O-TMS	13,32	371, 473, 488
d5-AP-N-TMS	4,61	119, 91, 197
AP-N-TMS	4,63	116, 91, 192
d8-MA-N-TMS	5,08	136, 91, 213
MA-N-TMS	5,08	130, 91, 206
d5-MDMA-N-TMS	7,41	134, 255, 104
MDMA-N-TMS	7,40	130, 250, 100
d4-NIC	4,87	164, 87, 136
NIC	4,87	161, 84, 133
d3-COT	7,38	101, 179, 118
COT	7,38	98, 176, 118

Tabla 4. Relación masa/carga (m/z) y tiempos de retención de los iones seleccionados para la identificación y cuantificación de las principales drogas de abuso

Se han obtenido los cromatogramas representativos a partir de los extractos de (1) las muestras blanco de placenta, (2) las muestras blanco de placenta fortificadas con los analitos objeto de estudio y (3) las muestras reales. (Figura 24).

La cuantificación de las principales sustancias de abuso/sus metabolitos se ha realizado por medida de las áreas de los picos cromatográficos obtenidos y su posterior comparación con los de la disoluciones patrón correspondientes inyectadas.
No se encontraron picos debidos a la presencia de sustancias endógenas que pudieran interferir en la detección de los compuestos de interés. Tras cada inyección se procedió al lavado de la columna con metanol.

En la tabla 5 se muestran los ajustes estadísticos más representativos del estudio de recuperabilidad y linealidad para las distintas sustancias.

La validación del método[19] se llevó a cabo a través del estudio estadístico de la precisión y de la sensibilidad inter e intra-ensayo (tabla 6).

ANALITO	RECUPERACIÓN ANALITICA (X ± SD, n=4)	COEFICIENTE DE CORRELACIÓN (r^2, n= 4)
MORFINA	48,3 ± 9,3	0,9937 ± 0,0027
COCAÍNA	83,7 ± 6,9	0,9941 ± 0,0030
BENZOILECGONINA	43,8 ± 9,0	0,9966 ± 0,0019
COCAETILENO	79,4 ± 8,9	0,9952 ± 0,0029
METADONA	36,2 ± 4,6	0,9936 ± 0,0012
Δ-9-THC-COOH*	53,1 ± 13,0	0,9963 ± 0,0014
ANFETAMINA	42,3 ± 6,1	0,9931 ± 0,0027
METANFETAMINA	51,7 ± 4,3	0,9919 ± 0,0030
MDMA	44,5 ± 12,5	0,9961 ± 0,0046
NICOTINA	70,0 ± 8,1	0,9936 ± 0,0030
COTININA	50,0 ± 10,2	0,9943 ± 0,0013

Tabla 5. Datos estadísticos del ajuste lineal del método.

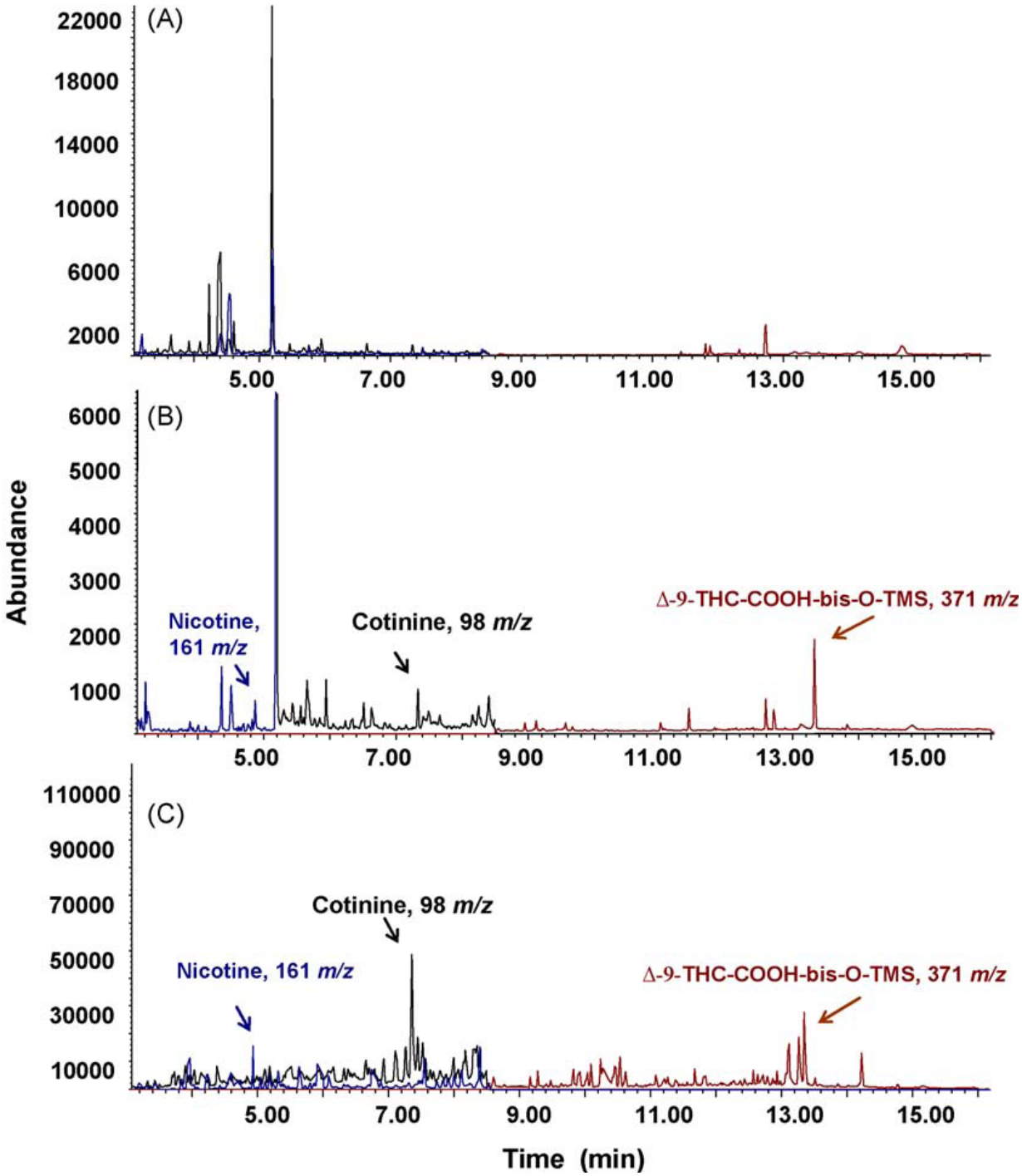

Figura 24. Cromatogramas de los iones obtenidos a partir de la extracción de (A) placentas blanco, (B) placentas blanco fortificadas con los analitos a estudiar en concentraciones de 5 ng/g y (C) placentas reales, conteniendo 123,2 ng/g de THC-COOH, 119,5 ng/g de nicotina y 179,9 ng/g de cotinina.

5.2.4.6. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE DATOS

El tratamiento estadístico de los datos se ha realizado con ayuda del paquete estadístico SPSS 9.0 y los test empleados en este trabajo han sido los siguientes:

- **Test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov**, para comprobar el requisito de normalidad en la distribución de las muestras.

- **Comparación de medias mediante test t-de Student,** para muestras independientes que seguían una distribución normal.

- **Comparación de medias mediante test de Mann-Whitney,** si las pruebas paramétricas no eran apropiadas por la distribución de los datos.

- **Análisis de correlación mediante los coeficientes de Pearson y Spearman,** para establecer la existencia de correlación lineal entre variables.

ANALITO	INTRA-ENSAYO						INTER-ENSAYO					
	IMPRECISIÓN (RSD %)			BIAS (error %)			IMPRECISIÓN (RSD %)			BIAS (error %)		
	CONCENTRACIÓN (ng/ml)			CONCENTRACIÓN (ng/ml)			CONCENTRACIÓN (ng/ml)			CONCENTRACIÓN (ng/ml)		
	6	200	425	6	200	425	6	200	425	6	200	425
MORFINA	15,7	12,2	5,3	10,5	9,3	3,8	15,7	13,6	10,7	10,5	11,3	9,7
COCAÍNA	2,1	3,5	8,2	1,7	5,9	6,1	15,0	13,0	14,7	10,2	13,4	14,0
BENZOILECGONINA	1,5	2,1	0,5	8,4	1,5	6,0	14,3	9,0	6,6	8,2	5,6	4,9
COCAETILENO	7,3	6,4	4,3	10,1	6,6	3,1	6,3	6,3	2,7	8,4	6,4	7,2
METADONA	4,8	5,1	3,7	3,3	6,1	5,4	12,9	5,1	3,7	8,0	6,1	5,4
Δ-9-THC-COOH*	4,0	2,1	6,8	6,2	3,5	13,9	12,3	13,3	10,0	12,0	11,5	14,7
ANFETAMINA	5,9	2,3	0,8	6,2	5,5	6,9	7,4	9,0	9,1	5,8	7,8	7,9
METANFETAMINA	6,7	2,5	6,7	12,9	12,4	11,6	11,9	4,6	6,3	9,8	14,5	14,8
MDMA	16,5	3,3	1,5	12,2	4,1	6,9	11,1	3,3	1,5	14,3	4,1	7,9
NICOTINA	7,7	10,9	9,9	7,3	8,0	7,0	7,7	9,9	8,8	7,3	7,9	6,8
COTININA	3,8	4,6	12,1	14,3	11,9	9,4	14,4	11,3	14,9	12,3	8,9	9,6

Tabla 6. Precisión y sensibilidad inter e intra-ensayo para los analitos estudiados.

VNIVERSITAS · STVDIORVM · MVRCIANA
ANNO · MCCLXXII
VII TI
PAR DAS

RESULTADOS

6. RESULTADOS

Los datos estadísticos básicos más relevantes, sobre la población participante en el trabajo, quedan recogidos en la siguiente tabla:

VARIABLE MATERNA	DATOS	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MIN-MAX	%
Edad	233	26,38	6,40	14-43	
Estado civil	235				
Nº hijos	76	1,07	1,20	0-5	
Nº embarazos	232	2,57	1,54	0-9	
Nº abortos	232	0,64	0,93	0-6	
Anticonceptivos	231				
Fumadora	157				36,9
Alcohol	160				35,6
Exfumadora	167				35,9
Años fumadora	130				
Cigarrillos/día	133	5,69	9,05	0-40	
Disminución consumo	79				20,2
Pasiva	113				30,1
Disminución consumo alcohol	73				12,3
Otras drogas	11				4,2

Tabla 7. Datos estadísticos de la población estudiada.

Con respecto al consumo de drogas durante el embarazo, un 36.9% de las encuestadas admitió el consumo de tabaco y un 35.6% el de alcohol. En lo referente al consumo de drogas ilegales, sólo un 4.2% de la población participante en el estudio declaró el uso de estas sustancias.

6.1. DETERMINACIÓN DE LA EXPOSICIÓN FETAL A DROGAS MEDIANTE DETECCIÓN DE SUS ANALITOS EN PLACENTA Y RESTOS FETALES

6.1.1. ANÁLISIS CUALITATIVO

Del total de 258 muestras pareadas de placenta y tejidos fetales, 93 (36%) dieron resultados positivos en una o en ambas matrices, para la presencia de, al menos, una de las sustancias de abuso/metabolitos estudiados. De los 258 casos analizados, el 1.6 % resultó positivo para cannabis, el 3.9 % para cocaína, el 25.6% para tabaco y un 6.2% de casos fueron positivos al

policonsumo de sustancias de abuso. Sólo resultaron positivas a opiáceos un 0.8% de las muestras, detectándose un caso en placenta y otro en restos. No se encontró la presencia de derivados anfetamínicos en ninguna de las muestras analizadas. La Tabla 8 muestra los resultados positivos para los casos de forma pareada. 65 placentas fueron positivas : 2 (3%) casos al cannabis, 4 (6.2%) a cocaína, 43 (66.2%) a tabaco y 15 (23%) de ellos fueron positivos para más de una de estas sustancias. Los rangos de concentración encontrados para las distintas drogas analizadas en esta matriz fueron: 101,1 - 432,8 ng/mg para THC, 32,7-149,8 ng/mg para cocaína y 37,85 - 531,9 ng/mg para benzoilecgonina, y 7,1 – 121 ng/g y 124,7 – 189,6 ng/g para nicotina y cotinina respectivamente.

PLACENTA	RESTOS FETALES	n
Cannabis	-	2
-	Cannabis	2
Cocaína	Cocaína	4
-	Cocaína	3
Tabaco	Tabaco	4
Tabaco	-	39
-	Tabaco	23
Tabaco	Cannabis	1
Cannabis + Tabaco	Cannabis + Tabaco	4
Cannabis + Tabaco	Cannabis	3
Cannabis + Tabaco	-	1
Cannabis + Cocaína + Tabaco	Cannabis + Cocaína + Tabaco	1
Cocaína + Tabaco	Cocaína	3
Cocaína + Tabaco	-	1
Opiáceos + Tabaco	Tabaco	1
Tabaco	Opiáceos + Tabaco	1

Tabla 8. Casos positivos a alguna de las drogas/metabolitos estudiados en placenta y/o restos fetales

El análisis de los restos fetales indicó 50 casos positivos: 6 casos (12%) positivos para cannabis, 10 (20 %) para cocaína, 28 (56 %) para tabaco y 6 (12%) casos de policonsumo.
Los rangos de concentración correspondientes a los análisis realizados determinaron valores de 3,9 – 281,7 ng/mg y 0,4 ng/mg para THC y THC-COOH, 28,7 - 185,4 ng/mg y 78,5 - 244,3 ng/mg para cocaína y benzoilecgonina, y 47,8 – 605,9 ng/g para nicotina.

6.1.2. ANÁLISIS CUANTITATIVO

Las tablas 9, 10 y 11 resumen los valores cuantitativos de los casos positivos en ambas matrices. Los datos cuantitativos y semicuantitativos de los casos positivos han sido recogidos en las tablas 12, 13 y 14.

El cutt-off empleado en el análisis semicuantitativo fue el establecido en distintos estudios previos[76,93], y correspondieron con las siguientes concentraciones de nicotina/cotinina:

BAJA: 1-14 ng/g

MEDIA: 14.1-50 ng/g

ALTA: 50.1-100 ng/g

MUY ALTA: >100 ng/g

Cocaína:

	Placenta		**Restos Fetales**	
	COC	BEG	COC	BEG
n	10	11	14	14
X ± SD	85,3 ± 38,23	210,3 ± 132,0	85,7 ± 42,2	159,2 ± 50,7
Rango ng/mg	32,7 - 149,8	37,85 - 531,9	28,7 - 185,4	78,5 - 244,3

Tabla 9. Datos estadísticos para cocaína/benzoilecgonina en las matrices estudiadas (ng/mg).

[93] Bearer C. et al, Maternal tobacco exposure and persistent pulmonary hypertension of the newborn. Environ Health Perspect (1997)105:202–206

Cannabis:

	Placenta		Restos Fetales	
	THC	THC-COOH	THC	THC-COOH
n	11	-	12	1
X ± SD	188,8 ± 101,4		115,5 ± 92,6	0,4
Rango ng/mg	101,1 - 432,8		3,9 – 281,7	0,4

Tabla 10. Datos estadísticos para THC/THC-COOH en las matrices estudiadas (ng/mg).

Tabaco:

	Placenta		Restos Fetales	
	NIC	COT	NIC	COT
n	13	64	-	39
X ± SD	63,5 ± 32,7	91,0 ± 44,3	-	208,7 ± 174,0
Rango ng/g	7,1 – 121,1	24,7 – 189,6	-	47,8 – 605,9

Tabla 11. Datos estadísticos para nicotina/cotinina en las matrices estudiadas (ng/g).

	PLACENTA (ng/g)			RESTOS FETALES (ng/g)			
CASO	THC	COC	BEG	THC	THC-COOH	COC	BEG
1	101,1						
2	117,7	128,5	219,5	128,2		132,4	244,3
3	120,4			4,7			
4	123,16						
5	139,1			156,4			
6	143,4			11,5			
7	199			211,9			
8	273			164,3			
9	318,5			281,7			
10	432,8			103,5			
11		58,9	118,6			54,7	144,5
12		60,2	209,6			47,9	128,2
13		80,5	225,3			114	182,1
14		97,9	218,6			105,8	229,1
15		102,4	198,3			28,7	104,7
16		103,9	531,9			76,1	114,4
17		149,8	326,1			67,6	146,5
18						38	78,5

	PLACENTA (ng/g)			RESTOS FETALES (ng/g)			
CASO	**THC**	**COC**	**BEG**	**THC**	**THC-COOH**	**COC**	**BEG**
19						47,9	125,6
20			37,85				
21				3,9	0,4		
22	154,4						
23		32,7	114,6			185,4	225,8
24		38,2	112,8			85,2	137,4
25				197,2			
26				111			
27						128,3	203
28						88,1	165,1

Tabla 12. Resultados cuantitativos del análisis de cannabis y cocaína/metabolitos en placenta/restos fetales Concentraciones medidas en ng/g.

	PLACENTA (ng/mg)		RESTOS FETALES (ng/mg)	
CASO	NIC	COT	NIC	COT
1		MUY ALTA		ALTA
2		MEDIA		ALTA
3	MUY ALTA	MUY ALTA		
4		MEDIA		
5		MEDIA		
6		ALTA		BAJA
7		MEDIA		ALTA
8		MUY ALTA		MEDIA
9		MUY ALTA		
10		MUY ALTA		
11		MUY ALTA		
12	MEDIA	ALTA		
13		MUY ALTA		
14	BAJA	MUY ALTA		

	PLACENTA (ng/mg)		RESTOS FETALES (ng/mg)	
CASO	NIC	COT	NIC	COT
15	MEDIA	ALTA		
16	MEDIA	MUY ALTA		
17	MEDIA	MUY ALTA		
18	MEDIA	MUY ALTA		
19	ALTA	ALTA		
20	ALTA	MUY ALTA		
21	ALTA	MUY ALTA		
22	ALTA	MEDIA		
23	MUY ALTA	MUY ALTA		
24	MUY ALTA	MUY ALTA		
25		ALTA		
26		MUY ALTA		
27		MEDIA		
28		ALTA		

	PLACENTA(ng/mg)		RESTOS FETALES (ng/mg)	
CASO	NIC	COT	NIC	COT
29		ALTA		
30		BAJA		
31		BAJA		
32		BAJA		
33		MEDIA		
34		MEDIA		
35		MEDIA		
36		MEDIA		
37		MUY ALTA		MEDIA
38		ALTA		ALTA
39		ALTA		
40		BAJA		
41		BAJA		
42		BAJA		MEDIA

	PLACENTA (ng/mg)		RESTOS FETALES (ng/mg)	
CASO	NIC	COT	NIC	COT
43				MEDIA
44				BAJA
45				MEDIA
46				BAJA
47		MEDIA		
48		MEDIA		
49		MEDIA		
50		MEDIA		
51		MUY ALTA		
52		MUY ALTA		MEDIA
53		MUY ALTA		MEDIA
54		MUY ALTA		
55		MUY ALTA		
56		MUY ALTA		

	PLACENTA (ng/mg)		RESTOS FETALES (ng/mg)	
CASO	NIC	COT	NIC	COT
57		MUY ALTA		
58		MUY ALTA		BAJA
59		MUY ALTA		
60		MUY ALTA		
61				ALTA
62				ALTA
63				ALTA
64				ALTA
65				BAJA
66				BAJA
67				MEDIA
68				ALTA
69				MUY ALTA
70				BAJA

	PLACENTA (ng/mg)		RESTOS FETALES (ng/mg)	
CASO	NIC	COT	NIC	COT
71				BAJA
72				MUY ALTA
73				MEDIA
74				ALTA
75				ALTA
76				MEDIA
78				ALTA
79				MEDIA
80				BAJA
81				MUY ALTA
82				MUY ALTA
83				MUY ALTA

Tabla 13. Resultados semi-cuantitativos del análisis de tabaco/metabolitos en placenta/restos fetales.Concentración de NIC/COT: BAJA (1-14 ng/g); MEDIA (14.1-50 ng/g); ALTA (50.1-100 ng/g); MUY ALTA (>100 ng/g), según Pichini y colaborador

CUADRO RESUMEN TABACO EN PLACENTA Y RESTOS

	PLACENTA		RESTOS FETALES	
CONCENTRACIÓN	**NIC**	**COT**	**NIC**	**COT**
MUY ALTA (>100 ng/g)	3 (23%)	27 (48%)	-	5 (13%)
ALTA (50.1-100 ng/g)	4 (31%)	9 (16%)	-	12 (32%)
MEDIA (14.1-50 ng/g)	5 (38%)	14 (25%)	-	11 (29%)
BAJA (1-14 ng/g)	1 (8%)	6 (11%)	-	10 (26%)

Tabla 14. Resumen del análisis semi-cuantitativo de tabaco/metabolitos en placenta/restos fetales. Concentración de NIC/COT: BAJA (1-14 ng/g); MEDIA (14.1-50 ng/g); ALTA (50.1-100 ng/g); MUY ALTA (>100 ng/g), según Pichini y colaboradores

CONSUMO DE TABACO, ALCOHOL Y OTRAS SUSTANCIAS DE ABUSO DECLARADO EN LA ENCUESTA

Consumo de sustancias de abuso durante el embarazo	Sustancia de abuso	Frecuencia (%)
Sí	Tabaco	36,9
	Alcohol	35,6
	Otras sustancias de abuso	4,2
No	Tabaco	63,1
	Alcohol	64,4
	Otras sustancias de abuso	95,8

Tabla 15. Consumo declarado de tabaco, alcohol y otras sustancias de abuso durante el embarazo.

VNIVERSITAS · STVDIORVM · MVRCIANA
ANNO · MCCLXXII
VII TI
PAR DAS

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

En este trabajo hemos analizado la exposición a sustancias de abuso durante el primer trimestre de la gestacion en un grupo de 258 mujeres embarazadas sometidas a una IVE en la semana 12. Para ello hemos utilizado cuestionarios estructurados de consumo de sustancias psicoactivas y hemos analizado biomarcadores de exposición a estas sustancias en muestras pareadas de las placentas y los restos fetales procedentes de las intervenciones.

La interpretación de los resultados obtenidos respecto a la prevalencia de consumo de sustancias de abuso en poblaciones tan específicas como el sector constituido por mujeres embarazadas supone una limitación en cuanto a la búsqueda de literatura científica relevante. Los factores que dificultan la comparación de nuestros datos con los de otros autores son variados: Existen pocos trabajos específicos para este tipo de población, y los que existen normalmente abarcan las últimas etapas de la gestación; además, en los estudios basados en biomarcadores, las distintas ventanas de exposición de las matrices biológicas empleadas no permiten comparar los datos entre sí y en los trabajos basados en cuestionarios se detecta una infradeclaración del consumo de drogas. Otra dificultad adicional es la variabilidad en los patrones de consumo entre los distintos países, que hace que la interpretación de los resultados sea compleja.

En España, el Plan Nacional Sobre Drogas realiza encuestas periódicas que nos permiten evaluar la prevalencia de exposición a drogas legales/ilegales en mujeres de edades comprendidas entre 15 y 34 años (en edad fértil) y aquellas con edades entre 35 y 64 años. Los datos obtenidos en estos informes revelan que existe una alta tasa de exposición a sustancias de abuso entre la población femenina joven[4], grupo en el que se encuentran las participantes en nuestro estudio. La prevalencia de consumo observada en los últimos 12 meses por el PNSD, en mujeres de 15-34 años, fue de 14.1% para cannabis, 3.2% para cocaína, 0.9-1.4% para anfetaminas-éxtasis y próximo al 0.1% para opiáceos. En el Hospital del Mar de Barcelona se ha llevado a cabo el “Proyecto Meconio”, consistente en el estudio de la exposición intrauterina a drogas en los dos últimos trimestres del embarazo. Para ello, se ha analizado el meconio de los neonatos, encontrándose una positividad a sustancias de abuso en un 10.9% de los casos (5.3% a cannabis, 2.6% a cocaína y 4.7% a opiáceos).

La comparación de la prevalencia de la exposición a drogas en nuestra población con respecto a los resultados mencionados (Tabla 16), muestra un mayor porcentaje de casos positivos, duplicándose aproximadamente la proporción para el caso específico de la cocaína. Esta evidencia puede explicarse por las especiales características del colectivo seleccionado en este trabajo. Las participantes en el estudio no son representativas ni de la población general, ni de las embarazadas, ya que se trata de mujeres que deciden no continuar con su embarazo.

CASOS POSITIVOS	ESTA INVESTIGACIÓN	PNSD 09/10	PROYECTO MECONIO
Alguna droga de abuso	36.0%	-	10.1%
Cannabis	5.4%	14.1%	5.3%
Cocaína	4.7%	3.2%	2.6%
Opiáceos	0.8%	0.1%	4.7%
Derivados anfetamínicos	-	0.9-1.4%	0.1%

Tabla 16. Comparación de la prevalencia de la exposición a drogas en nuestra población frente a la registrada en diversos cuestionarios y estudios (Plan Nacional Sobre Drogas, "Proyecto Meconio").

Por lo general, la mujer consumidora de drogas que decide quedarse embarazada interrumpe el uso de drogas de forma inmediata cuando el embarazo se hace efectivo o conforme la gestación va avanzando en el tiempo[94,98]. Sin embargo, en nuestro caso los embarazos han sido no deseados y al no llevarse a término las embarazadas no siempre cesaron en el consumo de drogas[95].En nuestro trabajo hemos analizado la exposición intrauterina a sustancias de abuso durante el primer trimestre del embarazo, que es el período de la gestación en el que generalmente existe más consumo de sustancias de abuso[95,98] y en el que no se lleva a cabo la detección de estas drogas a través de otras matrices como el meconio.

De las 258 participantes, sólo 11 declararon consumo de sustancias de abuso: 4 mujeres reconocieron consumo de cannabis, 4 informaron del consumo de benzodiacepinas, 1 declaró consumo de cocaína y otras dos se declararon consumidoras de cocaína + cannabis en los últimos 3 meses.

La prevalencia del consumo de drogas ilegales observada a partir de los análisis realizados contrasta con los datos obtenidos a través del cuestionario estructurado, lo cual está de acuerdo con la tendencia de las embarazadas a infradeclarar el uso de estas sustancias, como ya han observado otros autores[8,81,96,97]. Un 4.2% de las encuestadas declaró consumo de drogas durante el embarazo, duplicando los porcentajes encontrados en otras encuestas de

[94] Pichini S. et al. Efectos neonatales del hábito tabáquico durante el embarazo y determinantes sociodemográficos en Barcelona. Med Clin (Barc). (2002)118:53-6
[95] Martino S.C., et al., Exploring the link between substance abuse and abortion: the roles of unconventionality and unplanned pregnancy, Perspect. Sex. Reprod. Health (2006) 38: 66–75
[96] Klein J., Karaskov T., Koren G., Clinical applications of hair testing for drugs of abuse—the Canadian experience, Forensic Sci. Int. (2000) 107: 281–288
[97] Ostrea E.M. Jr et al, Estimates of illicit drug use during pregnancy by maternal interview, hair analysis, and meconium analysis, J. Pediatr. (2001) 138: 344–348.

características similares, como la llevada a cabo en el "Proyecto Meconio". Esto se debe a que, en nuestro estudio, las encuestadas fueron mujeres embarazadas en el primer trimestre de la gestación, período en el que se produce un mayor consumo de drogas entre las gestantes[95] por el desconocimiento del embarazo, o por la decisión de no continuar adelante con éste.

Con respecto al consumo de drogas legales durante el embarazo, apreciamos una mayor concordancia entre los resultados reportados por las encuestadas y los encontrados en el análisis de las matrices biológicas. Un 36.9% de las encuestadas informó del consumo de tabaco durante el embarazo, coincidiendo aproximadamente con los datos ofrecidos por el PNSD 09/10 , en los que el 28% de la población femenina de 15-34 años refería consumo diario de tabaco, y por el "Proyecto Meconio", que reflejó un 41.2% de embarazadas fumadoras. Una encuesta llevada a cabo entre embarazadas españolas[98] determinó que un 30.1% de las encuestadas fumó durante el embarazo, alcanzando valores similares a los determinados en los análisis de nuestras muestras (30.5% de casos positivos a tabaco).

La mayor autodeclaración del consumo de drogas legales, como el tabaco, puede ser explicada por su gran aceptación social , así como la baja percepción de riesgo ligada a su consumo . Durante los últimos años, el PNSD ha desarrollado campañas informativas sobre los efectos nocivos del tabaco que han provocado una disminución de su consumo, especialmente entre mujeres gestantes. El establecimiento de la Ley 42/2010[99], de medidas sanitarias frente al tabaquismo también hace prever resultados optimistas en este sentido.

El paso de las sustancias de abuso y sus metabolitos a través de la placenta, alcanzando al feto, varía en función del desarrollo placentario y del grado de vascularización, siendo el primer trimestre el momento crítico donde existen más lagunas respecto a los mecanismos de paso transplacentario y de metabolismo de estas sustancias[29],[100],[101],[102] (Figura 25). El uso de fármacos y el policonsumo de sustancias de abuso, la dosis consumida, la tolerancia, los patrones de uso cambiantes y la enorme variabilidad individual propia de cada embarazo son factores que dificultan el estudio del paso transplacentario de las drogas. Pese a ello, podemos

[98] Martínez-Frías M.L et al., Consumo de tabaco durante el embarazoen España: análisis por años, comunidades autónomas y características maternas, Med Clin (Barc). (2005) (124) 3:86-92

[99] Ley 42/2010, de 30 de diciembre, por la que se modifica la Ley 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco, BOE 318, de 31 de diciembre de 2010

[100] Garcia-Bournissen F. et al., Cocaine Detection in Maternal and Neonatal Hair: Implications to Fetal Toxicology. Ther Drug Monit. (2007) (29) 1: 71-76

[101] De Castro A. et al., Simultaneous quantification of methadone, cocaine, opiates, and metabolites in human placenta by liquid chromatography-mass spectrometry. J Anal Toxicol. (2009) (33) 5: 243-252

[102] Wang P. et al., In utero drugs of abuse exposure testing for newborn twins. J Clin Pathol (2010) 63: 259-261

afirmar sin género de dudas que casi todas las drogas cruzan fácilmente la placenta, por difusión pasiva generalmente[103], exponiendo al embrión/feto a la acción de estos tóxicos[104].

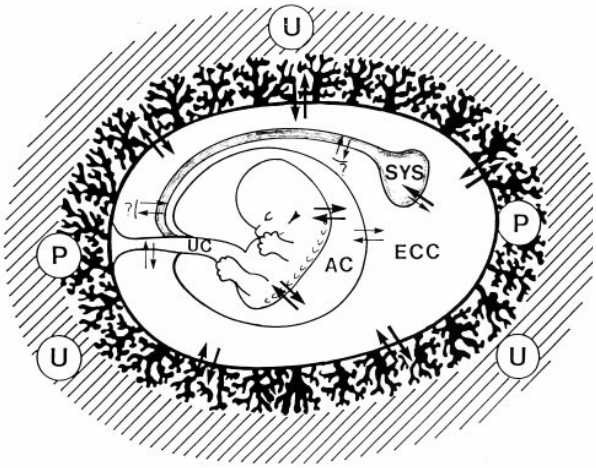

Figura 25. Barreras anatómicas y vías de transferencia durante el primer trimestre del embarazo: Útero (U), Placenta (P), Cordón umbilical (UC), Cavidad exocoelómica (ECC), Saco vitelino secundario (SYS) y Cavidad Amniótica (AC).

Las ventanas temporales de las matrices placentarias y fetales siguen siendo difusas, y es necesario profundizar en el estudio de las mismas para conocer en qué momento del embarazo se produce la exposición, qué mecanismos intervienen en el paso transplacentario de las sustancias de abuso y qué capacidad metabólica presenta cada matriz.

En nuestro trabajo hemos seleccionado placentas/restos fetales correspondientes al primer trimestre del embarazo, período en el que se produce la embriogénesis y en el que la exposición fetal a tóxicos podría tener una gran influencia en el desarrollo fetal. Existen pocos trabajos en los que se haya investigado la transferencia de drogas en la placenta o los tejidos fetales, pero todos ponen de manifiesto la capacidad de la placenta para regular en qué medida se produce el paso transplacentario de estas sustancias.

El carácter dinámico de la placenta, su vascularización y las enzimas presentes en las distintas etapas del embarazo juegan un papel fundamental en los mecanismos involucrados en la exposición intraurina a sustancias de abuso, como han expuesto Vähäkangas y Myllynen[105].

[103] Syme, M. R., Paxton, J. W., Keelan, J. A. Drug transfer and metabolism by the human placenta. Clin Pharmacokinet (2004) 43:487–514
[104] Solís Sánchez, G., et al , Exposición prenatal a drogas y efectos en el neonato; Trastornos Adictivos (2001);(3) 4:256-262
[105] Vähäkangas y Myllynen, Experimental methods to study human transplacental exposure to genotoxic agents, Mutation Research (2006) 608:129–135

La extensión en la que las drogas de abuso cruzan la placenta está modulada en parte por la acción de las enzimas metabólicas de fase I y II, las cuales están presentes en esta matriz a niveles que varían a lo largo del embarazo[15].

La actividad metabólica placentaria, puede presumirse fundamentalmente por la presencia de varios citocromos P450. Durante el primer trimestre del embarazo se ha detectado actividad por parte de los citocromos CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 1B1, CYP 2E1, CYP 3A4, mientras que los tipos CYP 1A1 y CYP 1B1 son detectables al final de la gestación.

En la actualidad, se sigue estudiando la presencia de enzimas cuyo papel oxidativo podría reducir la exposición fetal a drogas[106]. Se han podido determinar que algunos citocromos de la familia P450 en la placenta, como los CYP1, CYP2 y CYP3 , son responsables en gran medida de la detoxificación de drogas de abuso y otros tóxicos.

La placenta humana también contiene algunas enzimas de fase II, como la glutatión-S-transferasa[107,108] , la epóxido hidrolasa[109], la N-acetiltranferasa[110] , y distintas sulfotransferasas[111] y UDP-glucuroniltransferasas. Las enzimas que participan en el metabolismo de fase II son menos conocidas pero sabemos que algunas, como las UDP-glucuroniltransferasas, juegan un papel importante en la eliminación de drogas de la placenta debido a la actividad específica hacia ciertos sustratos.

El consumo de sustancias de abuso durante el embarazo, así como una gran variedad de situaciones maternas y ambientales, pueden conducir a la alteración de este grupo de enzimas y en consecuencia alterar el metabolismo[106] y el paso transplacentario de estas sustancias.

Otro de los factores que influyen en el paso transplacentario de drogas de abuso es la presencia de transportadores que facilitan o bloquean el paso de estas sustancias a través de la placenta[113,21] (Figura 26). Aunque la función concreta de los transportadores durante la gestación es desconocida, se cree que pueden intervenir en el intercambio de productos derivados del metabolismo y en la protección fetal[24].

---

[106] Tejada Pérez P. et al., Modificaciones fisiológicas del embarazo e implicaciones farmacológicas: maternas, fetales y neonatales, Rev Obstet Ginecol Venez (2007) (67) 4:246-267

[107] Pacifici GM y Rane A, Glutathione S-epoxidetransferase in the human placenta at different stages of pregnancy. Drug Metab Dispos (1981) 9:472–475

[108] Pasanen M, Helin-Martikainen HL, Pelkonen O, y Kirkinen P, Intrahepatic cholestasis of pregnancy impairs the activities of human placental xenobiotic and steroid metabolizing enzymes in vitro. Placenta (1997) 18:37–41

[109] Pacifici GM y Rane A, Epoxide hydrolase in the human placenta at different stages of pregnancy. Dev Pharmacol Ther (1983) 6:83–93

[110] Derewlany LO, Knie B, y Koren G, Arylamine N-acetyltransferase activity of the human placenta. J Pharmacol Exp Ther (1994) 269:756–760

[111] Mitra P y Audus KL Expression and functional activities of selected sulfotransferase isoforms in BeWo cells and primary cytotrophoblast cells. Biochem Pharmacol (2009) 78:1475–1482

Las P-gp actúan transportando sustratos a través de la placenta y han sido detectadas en los trofoblastos desde el primer trimestre de la gestación. Se ha comprobado que su expresión en la placenta a término disminuye, coincidiendo con la madurez del sistema endocrino fetal[112].

Otros grupos relevantes de proteínas transportadoras presentes en la placenta son las MRP y las BCR. Su función no se conoce con precisión, pero se cree que está relacionada con el flujo hacia el compartimento materno de conjugados polares de xenobióticos y de los metabolitos de compuestos endógenos[113]. Así, distintos metabolitos de una misma droga ven facilitado/dificultado su paso a través de la placenta en función de los transportadores presentes y de sus características.

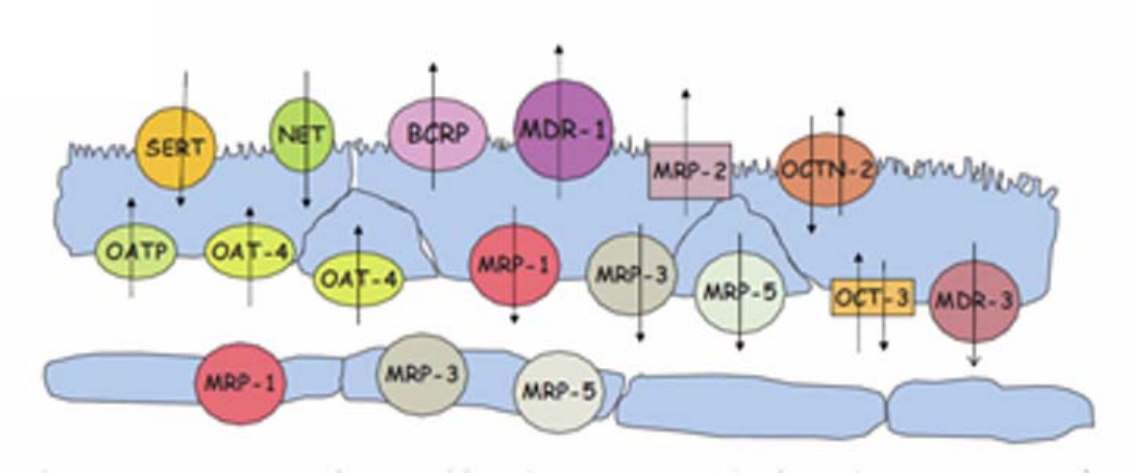

Figura 26. Principales proteínas transportadoras expresadas en la placenta humana, y su localización. BCRP, Proteína de Resistencia al Cáncer de Mama ; MDR: Proteína de Resistencia Multidroga; MRP: Proteína Asociada de Resistencia Multidroga ; NET: Transportador Noradrenalina; OAT: Transportador Anión Orgánico; OATP: Polipéptido Transportador Anión Orgánico; OCTN: Transportador Catión Orgánico; SER: Transportador Serotonina

Existen pocos estudios acerca de los mecanismos por los que se produce el paso transplacentario de las drogas de abuso, y la escasa información sobre la localización celular

[112] Sun M, Kingdom J, Baczyk D, Lye SJ, Matthews SG, Gibb W. Expression of the multidrug resistance P-glycoprotein, (ABCB1 glycoprotein) in the human placenta decreases with advancing gestation. Placenta (2006) 27: 602–609

[113] Prouillac C y Lecoeur S., The Role of the Placenta in Fetal Exposure to Xenobiotics: Importance of Membrane Transporters and Human Models for Transfer Studies, Drug Metabolism and Disposition (2010) (38) 10: 1623-1635

de los transportadores presentes en la placenta dificulta el estudio de la exposición intrauterina a drogas de abuso. A pesar de estas limitaciones, se ha podido comprobar la capacidad de los transportadores para establecer un flujo bidireccional de estas sustancias entre la madre y el feto.

Unadkat y colaboradores[114] han observado que el flujo de transportadores hacia la superficie apical del sincitiotrofoblasto puede proteger al feto de la exposición a las sustancias de abuso, mientras que un flujo hacia la superficie basolateral tiene el efecto contrario[115]. La dirección del transporte hacia/desde el sincitiotrofoblasto está determinada por la magntiud del gradiente iónico y de concentración del sustrato, ya que la mayoría de los transportadores pueden actuar en ambas direcciones. Una excepción notable es el grupo de las P-gp que transportan a los sustratos exclusivamente hacia el exterior del sincitiotrofoblasto, mediando en la salida de sustancias lipófilas hacia el compartimento materno.

Un estudio llevado a cabo con animales también determinó la presencia de proteínas MRP en el saco vitelino[116], lo que sugiere que, además de la placenta, existe una ruta adicional para la transferencia de drogas/metabolitos entre la madre y el feto.

En este trabajo nos hemos basado en los estudios[102,12,117] que demostraron las diferencias entre las matrices maternas y fetales, y la influencia del metabolismo placentario, a la hora de evaluar el paso transplacentario de las sustancias de abuso durante el primer trimestre del embarazo.

De los 65 casos positivos que hemos encontrado en placenta, 21 fueron confirmados en restos fetales: 4 casos para cocaína, 4 para tabaco, 4 para cannabis + tabaco, y 1 para cannabis + cocaína + tabaco. El 67.7% de positivos no pudieron ser confirmados en el análisis de la matriz complementaria, pudiendo explicarse ésto en base a la variabilidad interindividual en el metabolismo materno/fetal y la expresión de los distintos transportadores en la barrera placentaria.
A continuación, analizamos los resultados obtenidos para cada grupo de sustancias.

Cannabis

[114] Unadkat JD, Dahlin A, y Vijay S, Placental drug transporters. Curr Drug Metab (2004) 5:125–131
[115] Klaassen CD, Lu H, Xenobiotic transporters: ascribing function from gene knockout and mutation studies. Toxicol Sci (2008) 101: 186–196
[116] Aleksunes LM, Cui Y, y Klaassen CD Prominent expression of xenobiotic efflux transporters in mouse extraembryonic fetal membranes compared with placenta. Drug Metab Dispos (2008) 36:1960–1970
[117] Potter S. et al., Maternal cocaine use without evidence of fetal exposure.J Pediatr. (1994) (125) 4: 652-654

Se encontraron 11 casos positivos a cannabis en placenta, 8 de ellos confirmados en tejidos fetales. Estos datos concuerdan con los hallados en trabajos realizados en otras matrices materno-placento-fetales: Un estudio en muestras pareadas de cordón y meconio[71] detectó 14 casos positivos a cannabis en meconio, de los que sólo 9 fueron confirmados en tejido de cordón.

Las concentraciones de THC encontradas en placenta se encontraban en el rango de 101,1 - 432,8 ng/g, y en el caso de los restos fetales fueron de 3,9-281,7 ng/g. Estos datos son ligeramente mayores que los valores obtenidos en un estudio llevado a cabo en monos[121], que determinó una concentración media de 53 ± 6 ng/g de THC en tejidos fetales cerebrales, y de 114 ± 10 ng/g en hígado fetal.

Valores similares fueron los detectados en estudios realizados en meconio, por Marchei y colaboradores[118] (20.7-493.3 ng/g THC-OH, 33.7-182.1 ng/g THC-COOH), y por Lozano y colaboradores[9] (25.6-81.2 ng/g THC). Vinner y colaboradores[119] determinaron rangos de 3.5-184 ng/g en este mismo contexto.

Los niveles de THC encontrados en placenta son generalmente más elevados que en restos fetales, pero las concentraciones de THC en ambas matrices no muestran correlaciones estadísticamente significativas entre sí. Esto no es un hallazgo inesperado, ya que los biomarcadores de exposición a cannabis son difíciles de correlacionar e interpretar. La variedad de resultados obtenidos a través del análisis de la matriz complementaria puede deberse a distintas causas: La variabilidad individual en los mecanismos de metabolización materno-placento-fetal, los distintos mecanismos de entrada/salida del compartimento materno-fetal y las bajas concentraciones presentes en las matrices, que podrían dar lugar a la existencia de falsos negativos.

La toxicocinética del cannabis durante la gestación ha sido revisada recientemente por Huestis y colaboradores[120], deduciendo que el THC cruza rápidamente la placenta mientras que el THC-COOH atraviesa la barrera placentaria con mayor dificultad. Ésto coincide con los resultados de nuestro trabajo (se encontró THC-COOH sólo en una muestra de tejidos fetales),

[118] Marchei E, Pellegrini M, Pacifici R, et al. Quantification of Delta-9-tetrahydrocannabinol and its major metabolites in meconium by gas chromatographic-mass spectrometric assay: assay validation and preliminary results of the ‘‘meconium project’’. Ther Drug Monit. (2006) 28: 700–706

[119] Vinner E, Vignau J, Thibault D, et al. Neonatal hair analysis contribution to establishing a gestational drug exposure profile and predicting a withdrawal syndrome. Ther Drug Monit. (2003) 25:421–432

[120] Huestis M.A., Human cannabinoid pharmacokinetics. Chem Biodivers. (2007) (4) 8: 1770-1804

y con estudios sobre la toxicocinética del cannabis en monos[121,122], en los que no se detectó la presencia de este analito en el plasma ni en los tejidos fetales. Estos hechos sugieren la carencia de un metabolismo rápido de fase I para el cannabis en el feto durante esta etapa del embarazo[123].

Una investigación en placentas humanas realizada por Collier y colaboradores[124] ha estudiado la presencia de las UGT necesarias para el metabolismo del cannabis, encontrando que la glucuronidación en el primer trimestre de la gestación es mayor que en los sucesivos. La regulación de las enzimas presentes en la placenta durante el embarazo sugiere un papel fetoprotector de esta matriz.

La variabilidad del paso transplacentario del cannabis y el posible papel de la placenta también ha quedado de manifiesto mediante un estudio llevado a cabo por Boskovic y colaboradores[125], quienes analizaron la presencia de cannabis en el pelo y en meconio de gemelos mono y dicigóticos. El análisis de estas matrices reveló resultados positivos en uno de los gemelos y negativos en el otro, resaltando el papel de la placenta como factor clave en la modulación de la cantidad de cannabis que llega al feto.

Wang y colaboradores[102] llegaron a conclusiones similares en otro caso clínico de gemelos dicigóticos, para los que se encontraron concentraciones de cannabinoides diferentes en el meconio de cada individuo.

El análisis del meconio también ha permitido establecer la relación entre la exposición prenatal a cannabis y tabaco, obteniendo resultados acordes con las encuestas realizadas por el PNSD. Un estudio reciente llevado a cabo por Gray y colaboradores[38] ha permitido concluir que la concentración de biomarcadores de exposición a tabaco es mayor en aquellos casos en los que el meconio resultó positivo a la exposición a cannabis. Esta relación entre las concentraciones de tabaco y cannabis en meconio también se verifica en nuestro estudio en placenta/restos fetales: Las concentraciones de THC en placenta más altas correspondieron a mujeres fumadoras, que presentaban concentraciones elevadas de cotinina en dicha matriz.

[121] Bailey J.R. et al., Chronic Marijuana Smoke Exposure in the Rhesus Monkey I. Plasma Cannabinoid and Blood Carboxyhemoglobin Concentrations and Clinical Chemistry Parameters Toxicol. Sci. (1991) (17) 2: 321-334

[122] Bailey JR et al., Fetal disposition of Δ9-tetrahydrocannabinol (THC) during late pregnancy in the rhesus monkey, Toxicology and Applied Pharmacology, (1987), (90) 2: 315-321

[123] Hines R.N y McCarver D.G, The Ontogeny of Human Drug-Metabolizing Enzymes: Phase I Oxidative Enzymes, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, (2002) , (300) 2: 355–360

[124] Collier A.C. et al., Metabolizing enzyme localization and activities in the first trimester human placenta: the effect of maternal and gestational age, smoking and alcohol consumption. Hum Reprod. (2002) (17)10: 2564-2572

[125] Boskovic et al., The role of the placenta in variability of fetal exposure to cocaine and cannabinoids: A twin study. Can. J. Physiol. Pharmacol. (2001) (79) 11: 942–945

Estas observaciones no son extrapolables al estudio de los restos fetales, que mostraron una mayor variabilidad en las concentraciones halladas para ambos metabolitos.

Cocaína

8 de los 9 casos positivos a cocaína en placenta pudieron ser confirmados en restos fetales. Los marcadores biológicos de cocaína en placenta (rango COC 32,7 - 149,8 ng/g y BEG 37,85 - 531,9 ng/g) no se correlacionan con los valores encontrados en restos fetales (rango COC 28,7 - 185,4 ng/g y BEG 78,5 - 244,3 ng/g), mostrando rangos superiores a los resultados encontrados por Castro y colaboradores en el análisis de placenta[101] (BEG 458 y COC 7.3 ng/g).

La detección de cocaína y sus metabolitos ha sido ampliamente abordada en numerosos estudios en diversas matrices, encontrando diferentes rangos de concentración en función de la naturaleza de la matriz escogida (Tabla 17). Las concentraciones de cocaína en placenta alcanzaron valores más altos, generalmente, que los hallados en los restos fetales. Esto sugiere que la cocaína es parcialmente metabolizada por la placenta, y también es indicativo de que la salida de sus metabolitos hacia el compartimento materno se ve dificultada por la polaridad de los mismos[126].

Matriz	Autor	Analito	Rango de concentración
Placenta	Presente estudio	COC	32.7-149.8 ng/g
		BEG	37.85-531.9 ng/g
	De Castro y col.	COC	7.3 ng/g
		BEG	458 ng/g
Restos fetales	Presente estudio	COC	28.7-185.4 ng/g
		BEG	78.5-244.3 ng/g
Líquido amniótico	Ripple y col.	COC	0-24 ng/ml
		BEG	0-836 ng/ml
Meconio	Oyler y col.	COC	44.2-1294.3 ng/g
		BEG	52.7-6370 ng/g
	Xia Y y col.	COC	0-570 ng/g
		BEG	0-409.1 ng/g
	Pichini y col.	COC	0-903 ng/g
		BEG	0-84.7 ng/g
Sangre de cordón	Dempsey y col.	COC	5-88 ng/ml
		BEG	74-3880 ng/ml

Tabla.17. Concentraciones de cocaína y benzoilecgonina en matrices biológicas.

[126] Simone C, et al., Transfer of cocaine and benzoylecgonine across the perfused human placental cotyledon. Am J Obstet Gynecol (1994) (170) 5:1404–1410

Se encontró una correlación estadística entre COC / BEG en cada tejido (ratio media COC/BEG = 0.4, en placenta y en restos fetales, pero no se apreció correlación de las concentraciones individuales entre las dos matrices. Esto concuerda con los hallazgos encontrados en estudios previos, [48, 127], en los que se investigó la toxicocinética de la cocaína durante el embarazo[101,128], y en los que se manifiestó la gran variabilidad en el paso de cocaína a través de la placenta, así como en la capacidad de la placenta para metabolizarla[129].

Boskovic y colaboradores[125] demostraron este hecho mediante un estudio en pelo y meconio de recién nacidos, comprobando que los niveles de cocaína y cannabis en gemelos monocigóticos son idénticos, frente a la disparidad encontrada en los gemelos dicigóticos. Otro estudio en meconio de gemelos realizado por Wang y colaboradores avaló estos resultados, permitiendo deducir que el paso transplacentario de cocaína depende en gran medida de la capacidad de difusión y metabolismo de la placenta[102].

El mayor espesor de la placenta en las etapas iniciales del embarazo constituye un factor especialmente importante de cara al paso transplacentario de las distintas drogas de abuso estudiadas, y actúa como una barrera protectora del feto en casos de consumo esporádico de cocaína.

Un estudio reciente llevado a cabo en placentas humanas por De Castro y colaboradores[101] ha apoyado las hipótesis acerca de la capacidad de la placenta para limitar la exposición del feto a determinadas sustancias, como la metadona, los opiáceos y la cocaína, mediante la retención de dichos analitos en esta matriz[101]. A pesar de ello, estudios recientes[41] han confirmado que la cocaína atraviesa fácilmente la placenta, alcanzando el compartimento fetal a los 5-10 minutos de su consumo.

Diversos trabajos de perfusión in vitro de placentas humanas[126,130,131] han revelado que la aparición de la benzoilecgonina en el compartimento fetal se produce de forma más tardía que la de cocaína. Esto es debido a que la placenta humana presenta butirilcolinesterasas que transforman la cocaína en benzoilecgonina, metabolito con mayor carácter polar. Por este motivo, la benzoilecgonina tiene tendencia a quedar retenida en el líquido amniótico.

[127] Morishima HO, Cooper TB. The contribution of the placenta in the transfer of maternally administered cocaine to the fetus. Anesthesiology (1995) 812; 83:A933
[128] Katikaneni L.D., Salle F.R., Hulsey T.C., Neonatal hair analysis for benzoylecgonine: a sensitive and semiquantitative biological marker for chronic gestational cocaine exposure Biol Neonate. (2002) (81) 1: 29-37
[129] Simone C. et al., Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activity in the human term placenta: implications for fetal cocaine exposure. J Lab Clin Med. (1994) (123) 3: 400-406
[130] Yang YQ, Lee MP, Schenken RS, Henderson GI, Schenker S, Johnson RF. Effects of binding on human transplacental transfer of cocaine. Am J Obstet Gynecol (1995) 172:720–2

Un estudio de perfusión placentaria desarrollado por Krishna y colaboradores ha demostrado que la transferencia de cocaína en la circulación materno-fetal tiene carácter bidireccional[131].

No obstante, lo que está fuera de toda duda es la capacidad de la cocaína para alcanzar el compartimento fetal, bloqueando la función de los transportadores de serotonina y norepinefrina en el compartimento materno y fetal. Esto provoca un incremento de los niveles de serotonina y norepinefrina en el espacio intervelloso, dando lugar a efectos nocivos en el desarrollo del embarazo[132] (vasoconstricción, contracciones uterinas, etc.).

En nuestro estudio también hemos encontrado 3 casos positivos en los tejidos fetales y negativos en placenta. Estos resultados pueden ser debidos a un consumo ocasional de cocaína por parte de la madre y a las posibles diferencias entre las ventanas de detección de las dos matrices.

Opiáceos

Se encontró 1 caso positivo a opiáceos en placenta, y otro en restos fetales. La baja incidencia de resultados positivos a este grupo de sustancias puede ser debida a la menor prevalencia de consumo de este grupo de sustancias entre la población de estudio, como sugieren las encuestas del PNSD[4].

Ninguno de los dos positivos fue confirmado por el contra-análisis.

La capacidad de los opiáceos para circular desde el compartimento materno al fetal y viceversa, ha sido objeto de estudio durante los últimos años. De Castro y colaboradores[20] corroboraron la capacidad de los opiáceos para atravesar la membrana placentaria, mediante un estudio en placentas humanas de mujeres en tratamiento con metadona, encontrando una concentración de morfina de 41.3 ng/mg en el único caso positivo[101].

Estudios recientes llevados a cabo en meconio por Pichini y colaboradores[8,15], han permitido establecer rangos de concentración de 0-142 ng/g para 6-MAM y 0-397 ng/g para MOR. Los estudios realizados por Concheiro y colaboradores[21], quienes analizaron la presencia de opiáceos en muestras pareadas de placenta (0-3.2 ng/g de buprenorfina), sangre de cordón (0-0.7 ng/ml) y meconio (23.9-240.5 ng/g), han resaltado la validez de estas matrices para la evaluación de la exposición intrauterina a opiáceos. Las elevadas concentraciones encontradas en meconio, frente a las determinadas en placenta y sangre de cordón, sugieren que la entrada de opiáceos a la circulación fetal es lenta, y que estas sustancias se acumulan en el meconio debido a su naturaleza liposoluble.

[131] Krishna RB, Levitz M, Dancis J. Transfer of cocaine by the perfused human placenta: the effect of binding to serum proteins. Am J Obstet Gynecol (1993) 169:1418–23
[132] Ganapathy V. Drugs of abuse and human placenta. Life Sci (2011) 88:926–30

El estudio de la transferencia materno-placento-fetal de este grupo de sustancias también ha sido abordado por Nanovskaya y colaboradores[133] , quienes han llevado a cabo un trabajo de investigación en placentas perfundidas, determinando que la capacidad de transferencia de la buprenorfina desde el compartimento materno al fetal es mínima porque los opiáceos tienden a quedar retenidos en la placenta, lo que coincide con la hipótesis anteriormente planteada.

Derivados anfetamínicos

No se detectó ningún caso positivo a derivados anfetamínicos en las matrices estudiadas. Al igual que en el caso de los opiáceos, esto puede ser debido a que la prevalencia de consumo de estas sustancias de abuso entre la población estudiada es menor que la de otras sustancias, y al posible cese de su consumo en los días previos a la intervención. Además, en el caso de que se produzca la exposición a este grupo de sustancias, su detección puede verse dificultada por limitaciones referentes a la sensibilidad del instrumental.

La exposición prenatal a derivados anfetamínicos ha podido ser detectada a través de un estudio llevado a cabo por Kintz y colaboradores[134], quienes determinaron una concentración de 1.21 ng/mg de anfetamina en pelo de recién nacido. Estos valores fueron hasta 3 veces inferiores a los encontrados para otras drogas de abuso, como cocaína o heroína. Estos resultados concuerdan por los encontrados en un estudio reciente realizado por Falcon y colaboradores[22] (0.8 -3.2 ng/mg para MDMA), empleando pelo materno como matriz de exposición.

El análisis de este grupo de sustancias en matrices no convencionales, como el meconio, ha sido abordado recientemente por Pichini y colaboradores[135], cuantificando concentraciones de 12.0 ng/g para MDMA.

A pesar de la menor incidencia de casos positivos a este grupo de drogas entre las embarazadas, la profundización en el conocimiento del paso transplacentario de estas sustancias sigue siendo objeto de estudio. Las líneas de investigación más recientes[27] han demostrado la influencia del consumo de derivados anfetamínicos en la expresión de los transportadores que regulan la circulación materno-fetal.

[133] Nanovskaya T. et al, Transplacental Transfer and Metabolism of Buprenorphine, J Pharmacol Exp Ther. (2002) (300) 1:26-33

[134] Kintz P, Mangin P. Determination of gestational opiate, nicotine, benzodiazepine, cocaine and amphetamine exposure by hair analysis. J Forensic Sci Soc. (1993) 33:139-142

[135] Pichini S, Pacifici R, Pellegrini M, et al. Development and validation of a high performance liquid chromatography-mass spectrometry assay for determination of amphetamine, methamphetamine, and methylenedioxy derivatives in meconium. Anal Chem. (2004) 76:2124–2132

Tabaco

En este estudio hemos encontrado 84 casos positivos a tabaco en las matrices analizadas: 59 (70.2%) fueron detectados en placenta, y 34 (40.5%) en restos fetales. Los análisis confirmaron la presencia de tabaco en ambas matrices en 11 de las muestras pareadas (13%). Los rangos de concentración hallados en placenta fueron de 7.1-121 ng/g para nicotina y 124.7-189.6 ng/g para cotinina. La concentración de cotinina en restos fetales abarcó valores de 47.8-605.9 ng/g. Los datos encontrados en ambas matrices indican que no existe correlación en los tejidos de la placenta y el feto.

En este contexto, Sheriff y colaboradores[136] observaron una correlación significativa positiva entre los niveles de cotinina encontrados en el meconio del neonato (148-700 ng/ml) y los niveles hallados en orina (0-22300 ng/ml) y saliva materna (0-250 ng/ml), apreciando una proporcionalidad en las concentraciones determinadas entre fumadoras activas, pasivas y mujeres expuestas a tabaco.

Un estudio llevado a cabo por Jauniaux y colaboradores[75], en el que se midió los niveles de cotinina en fluidos maternos y fetales durante los primeros 4 meses de la gestación, reveló que la cotinina se acumula en el compartimento fetal a partir de la 7ª semana del embarazo, tanto en mujeres fumadoras como en aquellas expuestas al humo de tabaco. Las concentraciones medias de cotinina fueron de 223 ng/ml en suero materno y de 145 ng/ml en el fetal. Los resultados de Jauniaux concuerdan con los encontrados en nuestro estudio, en el que hemos detectado la presencia de nicotina y cotinina en muestras procedentes de mujeres declaradas no fumadoras. El análisis semicuantitativo demostró concentraciones más elevadas en el caso de la cotinina que en el de la nicotina, reafirmando los hallazgos de Jauniaux. Este hecho puede ser explicado en base a la gran liposolubilidad de la cotinina, que implica que esta molécula posea una mayor vida media que la nicotina. Sin embargo, la nicotina es capaz de alcanzar el compartimento fetal en mayor extensión que el materno, como demuestra un trabajo de Luck y colaboradores[137] .

Las concentraciones de nicotina y cotinina encontradas en placenta son más altas que las halladas en restos fetales, lo que confirma el papel protector de la placenta durante los primeros meses del embarazo. La exposición fetal a tabaco es objeto de estudio en la actualidad. La utilidad de las matrices no convencionales en este ámbito ha sido puesta de manifiesto mediante recientes trabajos de detección[138].

[136] Sheriff NA et al, Detection of cotinine in neonate meconium as a marker for nicotine exposure in utero. East Mediterr Health J. (2004) (10) 1-2:96-105

[137] Luck et al., Extent of nicotine and cotinine transfer to the human fetus, placenta and amnioticfluid of smoking mothers, Developmental Pharmacology and Therapeutics (1985) (8) 6:384-395

[138] Llaquet et al., Biological matrices for the evaluation of exposure to environmental tobacco smoke during prenatal life and childhood; Anal Bioanal Chem (2010) 396:379–399

Policonsumo

Dado que entre las embarazadas consumidoras de drogas se da frecuentemente el fenómeno de policonsumo o poliadicción[139], la actividad metabólica de la placenta puede verse alterada por la presencia de los distintos metabolitos presentes en la circulación materno-fetal, dificultando el estudio de los mecanismos que intervienen en el paso transplacentario de estas drogas.

En nuestro trabajo hemos encontrado 14 casos positivos al policonsumo de sustancias de abuso en placenta: 8 a cannabis + tabaco, 4 a cocaína + tabaco, 1 a cannabis + cocaína + tabaco, y 1 a opiáceos + tabaco.

Con respecto al análisis de los tejidos fetales, hemos encontrado 6 casos positivos al policonsumo: 4 a cannabis + tabaco, 1 a cannabis + cocaína + tabaco y 1 a opiáceos + tabaco.

El análisis de los resultados obtenidos revela una mayor prevalencia de consumo de tabaco como sustancia de abuso entre las policonsumidoras de drogas, especialmente entre aquellas que consumen cannabis.

Hemos encontrado concentraciones de cannabis en placenta más elevadas en mujeres que presentaban altas concentraciones de cotinina en esta misma matriz. Estos datos concuerdan con el análisis llevado a cabo por Gray y colaboradores[38], quienes han observado una mayor concentración de cannabis en meconio en gestantes fumadoras o expuestas al humo del tabaco, frente a aquellas no expuestas.

La tendencia predominante en los casos de policonsumo coincide con los patrones encontrados por los informes del PNSD, destacando la prevalencia de consumo de cannabis + tabaco, y siendo menos frecuente la de opiáceos + tabaco.

[139] Aguilera C., Ribas A., Drogas y embarazo, Eur J Public Health, 2001 - portalfarma.com

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

En general, la estructura y funciones de la placenta humana y su papel como barrera en la circulación materno-fetal siguen ofreciendo resultados contradictorios y poco concluyentes a la hora de atribuir a una sustancia y etapa del embarazo concreta los efectos manifestados en los recién nacidos expuestos a drogas durante el embarazo. En cualquier caso, la placenta no es simplemente un espectador inactivo en los efectos provocados por las drogas en el feto en desarrollo, sino que actúa como un objetivo directo de estas sustancias, lo que compromete las funciones esenciales de este órgano.

Por ello, el estudio de los mecanismos involucrados en la difusión de estas sustancias a través de la placenta conforma un objetivo prioritario en la detección prenatal a drogas durante el embarazo.

En conclusión, el uso de matrices no convencionales (como la placenta y los restos fetales) para el estudio de la exposición intrauterina a drogas durante los primeros meses de la gestación permite comprender y analizar en profundidad el paso transplacentario de estas sustancias y sus metabolitos, así como la distribución de los tóxicos en el compartimento materno-fetal.

El análisis de los datos presentados en este trabajo junto con la revisión de las publicaciones científicas referentes a la determinación de la exposición fetal intrauterina a drogas en diversas matrices y periodos del embarazo nos ha permitido enunciar las siguientes conclusiones:

Primera.- La placenta, por su papel fisiológico, situación y características es una matriz adecuada para la biomonitorización de las principales sustancias de abuso / metabolitos analizados en nuestro estudio (cannabis, cocaína, sustancias anfetamínicas, opiáceos y tabaco).

Segunda.- Las concentraciones de THC encontradas en placenta y en restos fetales fueron ligeramente superiores a las observadas en otros países, lo que demuestra la mayor prevalencia en el consumo de esta droga ilegal en España.

Tercera.- La presencia de opiáceos y derivados anfetamínicos en las matrices estudiadas fue despreciable, reflejando la menor prevalencia de consumo de estas sustancias psicoactivas en nuestro país.

Cuarta.- Los niveles de nicotina y cotinina determinados en placenta fueron superiores a los encontrados en restos fetales, lo que confirma el papel protector de la placenta durante los primeros meses del embarazo.

Quinta.- Las concentraciones de cocaína y benzoilecgonina encontradas en placenta no se correlacionan con las concentraciones halladas en los restos fetales, debido a la influencia del papel dinámico de la placenta y a los factores metabólicos e interindividuales.

Sexta.- Existe una correlación estadística entre los niveles de cocaína y benzoilecgonina para cada tejido, detectándose concentraciones más altas de ambas sustancias en placenta. Esto demuestra la acción protectora de la placenta.

Séptima.- No existe ninguna relación estadísticamente significativa entre la concentración de THC en placenta y en restos fetales, lo que sugiere un metabolismo complejo por parte de esta sustancia.

Octava.- No se encontró ninguna relación estadísticamente significativa entre los niveles de nicotina y cotinina en placenta y restos fetales. Este resultado es indicativo de la facilidad con que se produce el paso transplacentario de estas sustancias.

Novena.- El número de casos positivos para la exposición intrauterina a drogas supera al declarado previamente por las participantes en el estudio, lo que demuestra la necesidad de realizar análisis objetivos mediante la biomonitorización de matrices convencionales o alternativas.

Décima.- La biomonitorización placentaria en aquellas sustancias que indican exposición materno-fetal durante el primer trimestre de la gestación nos puede permitir establecer un índice de riesgo para el correcto desarrollo del embarazo y postnatal.

VNIVERSITAS · STVDIORVM · MVRCIANA
ANNO · MCCLXXII
VII TI
PAR DAS

RESUMEN

9. RESUMEN

El consumo de sustancias de abuso (principalmente alcohol, tabaco, cannabis, derivados anfetamínicos, cocaína y opiáceos) en la sociedad actual es un problema con graves repercusiones sociales, económicas y sanitarias. El consumo y el abuso de estas sustancias se produce a nivel mundial, va aumentando cada año y afecta a todas las clases sociales y grupos de edad. La acción principal de estas drogas sobre el sistema nervioso central convierte a la mujer gestante y al feto en desarrollo en un colectivo especialmente sensible a su acción tóxica. Aunque no se conocen todos los efectos derivados del consumo de drogas durante el embarazo, numerosos estudios muestran que pueden causar aborto, prematuridad, bajo peso al nacer y diversos problemas conductuales y cognitivos en los niños expuestos.

El consumo de drogas durante el embarazo ha sido estudiado previamente a través de la sangre, orina, saliva y pelo materno y la exposición fetal intrauterina a través del análisis del pelo, meconio o sangre del recién nacido. Estos marcadores de consumo-materno/exposición-fetal informan acerca del consumo en distintos períodos del embarazo, sin embargo, ninguno refleja la exposición objetiva del feto durante el primer trimestre de la gestación. El uso de matrices no convencionales, como la placenta y los tejidos fetales, constituye una vía alternativa de cara al estudio de esta etapa gestacional. Durante el primer trimestre del embarazo, período en el que se produce la diferenciación y estructuración del sistema nervioso central, existe una especial vulnerabilidad del feto, especialmente relacionada con el neurodesarrollo, a la presencia de teratógenos. El objetivo principal de nuestro trabajo de investigación es estudiar el paso transplacentario de diversas drogas legales e ilegales durante dicha etapa gestacional, analizando la distribución de determinadas sustancias tóxicas en la mujer gestante y la exposición fetal a estas sustancias en el primer trimestre del embarazo. Asimismo, la profundización en el conocimiento de los mecanismos de transferencia materno-fetal de las drogas de abuso y la influencia de estas sustancias en la expresión de sistemas enzimáticos que comprometan el normal desarrollo del embarazo constituyen aspectos relevantes de nuestro trabajo.

En este trabajo de investigación hemos analizado las principales drogas de abuso y sus metabolitos en matrices biológicas no convencionales (placenta y restos fetales) procedentes de mujeres gestantes, que interrumpen voluntariamente su embarazo en una clínica acreditada, en la semana 12 del embarazo.

Del total de 258 muestras pareadas analizadas, 93 (36 %) resultaron positivas para la presencia sustancias de abuso/sus metabolitos: 1.6% a cannabis, 2.7% a cocaína, 25.6% a tabaco y 5.8 % casos de policonsumo. Sesenta y cinco (65) de los casos positivos fueron encontrados en placenta y 50 en restos fetales. El contra-análisis en la matriz complementaria confirmó 21 de los 93 casos positivos.

Los resultados obtenidos evidencian la capacidad que tienen estas sustancias para atravesar la placenta, alcanzando al feto en desarrollo. Además demuestran que existe una infradeclaración del consumo de drogas de abuso entre la población estudiada, reafirmando la necesidad de establecer herramientas objetivas para la detección de la exposición fetal intrauterina.

La placenta, por su papel fisiológico, situación y características es una matriz adecuada para la biomonitorización de las principales sustancias de abuso / metabolitos analizados en nuestro estudio (cannabis, cocaína, sustancias anfetamínicas, opiáceos y tabaco).

La biomonitorización placentaria en aquellas sustancias que indican exposición materno-fetal durante el primer trimestre de la gestación nos puede permitir establecer un índice de riesgo para el correcto desarrollo del embarazo y postnatal.

En conclusión, el uso de matrices no convencionales (como la placenta y los restos fetales) para el estudio de la exposición intrauterina a drogas durante los primeros meses de la gestación permite comprender y analizar en profundidad el paso transplacentario de estas sustancias y sus metabolitos, así como la distribución de los tóxicos en el compartimento materno-fetal.

“Para hacer que una lámpara esté siempre encendida,
no debemos de dejar de ponerle aceite”.

Madre Teresa de Calcuta

ABSTRACT

The consumption of abuse substances (alcohol, tobacco, cannabis, amphetamines, cocaine and opiates, mainly) in today's society is a problem with serious social, economic and health consequences. The use and abuse of these substances occurs worldwide, increases yearly and affects all social classes and age groups. The main effect of these drugs on the central nervous system makes the pregnant women and the developing fetus a particularly sensitive group to its toxic outcomes. Although not all the effects of drug use during pregnancy are known, several studies prove they cause abortion, premature birth, low birth weight and various behavioral and cognitive problems in exposed children.

Drug use during pregnancy has been studied previously through blood, urine, saliva and maternal hair, and fetal intrauterine exposure has been investigated through hair, meconium or newborn blood analysis. These maternal consumption-fetal exposure markers give information about consumption in different periods of pregnancy, but none of them reflect objective fetus exposure during the first trimester. The use of non-conventional matrices, such as the placenta and fetal tissues, is an alternative route towards the study of this gestational stage. During the first trimester of pregnancy, a period in which the differentiation and structure of the central nervous system develops, there is a particular fetal vulnerability to the presence of teratogens, especially related to neurodevelopment. The main objective of our research is to study the transplacental passage of several legal and illegal drugs during this gestational stage, analyzing the distribution of certain toxic substances in pregnant women and the fetal exposure to these substances in the first trimester of pregnancy. Furthermore, we consider interesting to develop a deeper understanding of the mechanisms and influence of maternal-fetal transfer of abuse substances in the expression of enzyme systems that compromise the normal development of pregnancy.

In this research we have analyzed the major abuse drugs and their metabolites in biological unconventional matrices (placenta and fetal remains) from pregnant women who voluntarily interrupt pregnancy at week 12 of pregnancy at an approved clinic.

93 (36%) out of 258 paired analyzed samples were positive for the presence of abuse substance / metabolites: cannabis 1.6%, 2.7% cocaine, 25.6% tobacco and 5.8% cases of polydrug use. Sixty-five (65) positive cases were found in placenta and 50 in fetal remains. The anti-complementary array analysis confirmed 21 of the 93 positive cases.
The results obtained show the capacity of these substances to cross the placenta, reaching the developing fetus. They also suggest that participants do not self-report drug abuse reliably, reaffirming the need of objective tools for the detection of intrauterine fetal exposure.

Due to its physiological role, position and characteristics the placenta is a suitable matrix for biomonitoring the main abuse substances / metabolites analyzed in this study (cannabis, cocaine, amphetamine substances, opiates and tobacco).

The biomonitoring of placental substances that indicate maternal-fetal exposure during the first trimester could allow us to establish a risk index for the proper development of pregnancy and postnatal care.

In conclusion, the use of unconventional matrices (such as the placenta and fetal remains) for the study of intrauterine drugs exposure during the first months of pregnancy help us to understand and analyze the transplacental passage of these substances and their metabolites, and the distribution of toxics in the maternal-fetal compartment.

BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

[1] Medicina Legal y Toxicología, Ed. Masson, Barcelona, (2001)

[2] World Drug Report 2009, Oficina de Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito, (2009) 293-300

[3] Informe año 2007, Observatorio Europeo Sobre Drogas, (2007), 21-41

[4] Informe EDADES 2009/10, Plan Nacional Sobre Drogas, (2010), Diapositivas 1-20

[5] Annual Report 2006, Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT), (2006) 27-35

[6] Huestis, M.A.; Choo, R.E. Drugs abuse´s smallest victims: in utero drug exposure. Forensic Science International (2002) 128: 20-30

[7] García-Algar O. et al., Prenatal exposure to drugs of abuse using meconium analysis in a low socioeconomic population in Barcelona; Ann. Pediatr. (Barc) (2009) 70: 145–152

[8] Pichini S. et al., Assessment of exposure to opiates and cocaine during pregnancy in a Mediterranean city: preliminary results of the ‘‘Meconium Project’’, Forensic Science International (2005) 153: 59–65

[9] Lozano J. et al., Prevalence of gestational exposure to cannabis in a Mediterranean city by meconium analysis, Acta Paediatr. (2007) 96: 1734–17377

[10] García-Algar O. et al., Alarming prevalence of fetal alcohol exposure in a Mediterranean city, Ther. Drug Monit; (2008) 30:249–254

[11] Encuesta Domiciliaria sobre Abuso de Drogas en España, año 2007(EDADES), (2007), 6-33

[12] Lozano J. et al, Biological matrices for the Evaluation of In Utero Exposure to Drugs of Abuse, Ther. Drug Monit, (2007) 29:6

[13] Jurado C., Marcadores del consumo de alcohol en muestras de pelo. Cuad Med Forense, (2009) (15) 58: 265-278

[14] Jenkins AJ, Oyler JM, Cone EJ. Comparison of heroin and cocaine concentrations in saliva with concentrations in blood and plasma. J Anal Toxicol. (1995), 19:359–374

[15] Pichini S, Altieri I, Zuccaro P, et al. Drugs monitoring in non-conventional biological fluids and matrices. Clin Pharmacokinet. (1996) 130:211–228

[16] Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. Clin Pharmacokinet. (1995) 28:235–269

[17] Szeto HH. Kinetics of drug transfer to the fetus. Clin Obstet Gynecol. (1993) 36:246–254

[18] Eyler FD, Behnke M, Wobie K, et al. Relative ability of biologic specimens and interviews to detect prenatal cocaine use. Neurotoxicol Teratol. (2005) 27:677–687

[19] Joya X., Gas chromatography–mass spectrometry assay for the simultaneous quantification of drugs of abuse in human placenta at 12th week of gestation, Forensic Science International (2010) 196:38–42

[20] De Castro A, et al, Maternal Methadone Dose, Placental Methadone Concentrations, and Neonatal Outcomes; Clinical Chemistry (2011) 57:3

[21] Concheiro M. et al, Maternal Buprenorphine Dose, Placenta Buprenorphine and Metabolite Concentrations and Neonatal Outcomes, Ther Drug Monit (2010) (32) 2: 206–215

[22] Falcon M. et al, Maternal hair testing for the assessment of fetal exposure to drug during early pregnancy: comparison with testing in placental and fetal remains, Forensic Sci Int 2012: en Prensa.

[23] Smith C.H. et al., Nutrient transport pathways across the epithelium of the placenta, Annu Rev Nutr (1992), 12:183–206

[24] Jansson T. et al., The role of trophoblast nutrient and ion transporters in the development of pregnancy complications and adult disease, Curr Vasc Pharmacol (2009), 7:521–533

[25] Desforges M. y Sibley C. P.,Placental nutrient supply and fetal growth, Int J Dev Biol (2010), 54: 377–390

[26] Serrano García M.A, Papel de la placenta en el desarrollo fetal y en la salud del adulto, Monografía XXIII. Desarrollo perinatal: origen de patologías adultas, Monografías de la Real Academia de Farmacia, (2009) 169-203

[27] Ganapathy V. et al, Placental Transporters Relevant to Drug Distribution across the Maternal-Fetal Interface, The journal of pharmacology and experimental therapeutics, (2000) (294), 2: 413-420

[28] Young A.M. et al, Eflflux transporters of the human placenta, Advanced Drug Delivery Reviews (2003) 55:125-132

[29] Barr D., Bishop A., Needham L., Concentrations of xenobiotic chemicals in the maternal-fetal unit, Reproductive Toxicology (2007) 23: 260-266

[30] Informe 2009, Observatorio Español Sobre Drogas, PNSD, (2009) 37-38

[31] Guía Sobre Drogas, PNSD, (2007) 29-35

[32] Guía Básica Sobre Cannabinoides, Sociedad Española de Investigación Sobre Cannabinoides, PNSD, (2002) 13-21

[33] Hakkola J, Raunio H, Purkunen R. et al. Detection of cytochrome P450 gene expression in human placenta in first trimester of pregnancy. Biochem Pharmacol (1996) 52:379-83

[34] Guía Cannabis II, Actualización y Revisión del informe nº 1, Cannabis (2006), PNSD, (2009), 31-44

[35] Balcells Olivero M., Toxicología del cannabis, Cannabis, Revista Adicciones, (2000) (12) 2: 169-174

[36] Fernandez-Ruiz J.J., Rodriguez F., Navarro M. y Ramos J.A., Maternal cannabinoid exposure and brain development: changes in the ontogeny of dopamine neurons, Marihuana/ Cannabinoids: Neurobiology and Neurophysiology, Biochemistry and physiology os substance abuse, (1992) 5: 119-164

[37] Smit J.W et al., Absence or pharmacological blocking of placental P-glycoprotein profoundly increases fetal drug exposure, J Clin Invest. (1999) (104) 10:1441–1447. doi: 10.1172/JCI7963

[38] Gray T. et al, Identifying Prenatal Cannabis Exposure and Effects of Concurrent Tobacco Exposure on Neonatal Growth, Clin Chem. (2010), (56) 9: 1442–1450

[39] Huestis M.A. Pharmacokinetics and Metabolism of the Plant Cannabinoids, Δ-9-THC, Cannabidiol and Cannabinol. Handb Exp Pharmacol. (2005) 168:657-90

[40] Lizasoain I., Moro M. A., Lorenzo P., Cocaína: aspectos farmacológicos, Monografía Cocaína, PNSD, (2001), 57-64

[41] De Giovanni N, Marchetti D. Cocaine and its metabolites in the placenta: A systematic review of the literature. Reproductive Toxicologie, (2012) 33: 1–14

[42] Brzezinski M.R. et al. Human liver carboxylesterase hCE-1: binding specificity for cocaine, heroin, and their metabolites and analogs. Drug Metab Dispos. (1997) 25:1089–1096

[43] Konkol R.J. et al., Cocaine metabolites in the neonate: potential for toxicity. J Child Neurol (1994) 9: 242–8

[44] Yang H-YL, et al, Functional cytochrome P4503A isoforms in human embryonic tissues: Expression during organogenesis. Mol Pharmacol (1994) 46:922–928

[45] Sastry B.V., Placental toxicology: tobacco smoke, abused drugs, multiple chemical interactions, and placental function. Reprod Fertil Dev. (1991) (3) 4:355-72

[46] Van der Aa E. M, Mechanisms of drug transfer across the human placenta, Pharmacy World & Science, (1998) (20) 4:139-148

[47] Schenker S. et al., The transfer of cocaine and its metabolites across the term human placenta. Clin Pharmacol Ther (1993) 53: 329-339

[48] Morishima H.O. et al, Dose-related differences in the distribution of cocaine in the maternal-fetoplacental compartments in rats, Neurotoxicology and Teratology (2000) 22: 837-844

[49] Wiggins R.C. et al., Pharmacokinetics of cocaine: Basic studies of route, dosage, pregnancy and lactation, Neurotoxicology (1989) 10: 367- 382

[50] Little B.B. et al., A new placental enzyme in the metabolism of cocaine: An in vitro animal model, Am. J. Obstet. Gynecol. (1995) 172:1441- 1445

[51] Roe D.A. et al., Metabolism of cocaine by human placentas: Implications of fetal exposure, Am. J. Obstet. Gynecol. (1990) 163: 715-718

[52] Morishima H.O., Whittington R.A., Species-, gender-, and pregnancy- related differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cocaine, in: P. Thadani (Ed.), Biological Mechanisms and Perinatal Exposure to Abused Drugs, NIDA Res. (1995) Monogr. 158: 2 -39

[53] Morishima H.O. et al, The disposition of cocaethylene in the rat maternal, placental and fetal compartments, Am. J. Obstet. Gynecol. (1999) 180: 1289-1296

[54] Dusick A.M. et al. Risk of intracranial hemorrhage and other adverse outcomes after cocaine exposure in a cohort of 323 very low birth weight infants. J Pediatr (1993) 122: 438-445

[55] Chiriboga C.A. Neurological correlates of fetal cocaine exposure. Am N Y Acad Sci (1998) 846: 109-125

[56] San Molina L., Evolución de la dependencia de heroína y su asistencia en España, Monografía Opiáceos, (2005) 11:21, PNSD

[57] Álvarez Y., Farré M., Farmacología de los opioides, Adicciones (2005) (17) 2: 21-42

[58] Hendricks V.M. et al., Heroin self-administration by means of 'chasing the dragon': pharmacodynamics and bioavailability of inhaled heroin, European Neuropsychopharmacology (2001), (11) 3:241-252

[59] Pacifici G. M. et al., Morphine glucuronidation in human fetal and adult liver, European Journal of Clinical Pharmacology, (22) 6: 553-558

[60] Treluyer J.M. et al, Expression of CYP2D6 in developing human liver. Eur J Biochem (1991) 202:583–588

[61] Gilham D.E. et al, Metabolism of MPTP by cytochrome P4502D6 and the demonstration of 2D6 mRNA in human foetal and adult brain by in situ hybridization. Xenobiotica (1997) 27:111–125

[62] Nanovskaya T.N. et al, Methadone metabolism by human placenta. Biochem Pharmacol (2004) 68:583–91

[63] Wright A., Walker J., Drugs of abuse in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol (2001) 15:987-998

[64] Oyelese Y., Ananth C.V., Placental abruption. Obstet Gynecol (2006) 108:1005-1016

[65] Nogué S. et al, Urgencias por sobredosis de drogas de abuso, Sección de Toxicología Clínica y Servicio de Urgencias Hospital Clínic. Barcelona, (2008) 57-68

[66] Utrilla P., Aspectos farmacológicos de las anfetaminas, Ars Pharmac., (2000) (41)1: 67-77

[67] Cruickshank C.C., Dyer K.R., A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. Addiction (2009) (104) 7:1085-99

[68] Burchfield D.J., et al. Disposition and pharmacodynamics of methamphetamine in pregnant sheep. JAMA (1991) 265:1968–73

[69] Stek A.M., et al. Maternal and fetal cardiovascular responses to methamphetamine in the pregnant sheep. Am J Obstet Gynecol (1993) 169:888–97

[70] Won L., et al. Methamphetamine concentrations in fetal and maternal brain following prenatal exposure. Neurotoxicol Teratol (2001) 23:349–54

[71] Montgomery D., et al. Testing for fetal exposure to illicit drugs using umbilical cord tissue vs meconium. J Perinatol (2006) 26:11–14

[72] Garcia-Bournissen F., Rokach B., Karaskov T., Koren G., Methamphetamine detection in maternal and neonatal hair: implications for fetal safety, Arch Dis Child Fetal Neonatal (2007) 92:351–355.

[73] Rose J.E., Behm F.M., Westman E.C., Coleman R.E., Arterial nicotine kinetics during cigarette smoking and intravenous nicotine administration: implications for addiction. Drug Alcohol Depend (1999) (56) 2:99-107

[74] Jiménez Treviño L. et al, La nicotina como droga; Monografía Tabaco, Adicciones, PNSD, (2004) (16) 2:144:155

[75] Jauniaux E., Maternal Tobacco Exposure and Cotinine Levels in Fetal Fluids in the First Half of Pregnancy, Obstetrics & Gynecology (1999) 93:25-29

[76] Pichini S. et al, Cord Serum Cotinine as a Biomarker of Fetal Exposure to Cigarette Smoke at the End of Pregnancy, Environ Health Perspect. (2000) (108) 11:1079–1083

[77] Plessinger M.A., Prenatal exposure to amphetamines. Risks and adverse outcomes in pregnancy, Obstet Gynecol Clin North Am (1998) 25:119–138

[78] Kaltenbach K., The effects of maternal cocaine abuse on mothers and newborns, Curr Psychiatry Rep (2000) 2: 514–518

[79] Mardomingo M. et al, Consumo de drogas durante el embarazo y morbilidad neonatal: cambios epidemiológicos en los últimos 10 años. An. Pediatr. (2003) 58: 574-9

[80] ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas).Med. Clin (Barc) (1999) 112: 41-4

[81] Falcon M. et al., Exposure to psychoactive substances in women who request voluntary termination of pregnancy assessed by serum and hair testing; Forensic Science International (2010) 196: 22–26

[82] Iyengar G.V. y Rapp A, Human placenta as a 'dual' biomarker for monitoring fetal and maternal environment with special reference to potentially toxic trace elements. Part 3: Toxic trace elements in placenta and placenta as a biomarker for these elements, The Science of the Total Environment (2001) 280:221-238

[83] Falcon M., et al, Environmental Exposures to Lead and Cadmium Measured in Human Placenta, Archives Environmental Health , (2002) 598-602

[84] Tanabe M., et al, Expression of P-glycoprotein in Human Placenta: Relation to Genetic Polymorphism of the Multidrug Resistance (MDR)-1 Gene, The journal of pharmacology and experimental therapeutics (2001) (297) 3:1137–1143

[85] Malek A., et al, The impact of cocaine and heroin on the placental transfer of methadone, Reproductive Biology and Endocrinology (2009) 7:61

[86] Jauniaux E., Gulbis B. Placental transfer of cotinine at 12-17 weeks of gestation and at term in heavy smokers, Reproductive BioMedicine Online, (2001) (3) 1: 30-3

[87] Ley Orgánica 2/2010, 3 de marzo de 2010, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo

[88] BOE 159, 4 de julio de 2007; Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica

[89] WMA, Declaration of Helsinki- Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 1964, amended by the 59 th WMA General Assembly, Seoul, Korea (2008), 1-7

[90] BOE 298, 14 de diciembre de 1999; Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de carácter personal

[91] BOE 314, 31 de diciembre de 1988; Ley 42/1988, de 28 de diciembre, de donación y utilización de embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos

[92] RD 2409/1986, 21 de noviembre. Interrupción voluntaria del embarazo. Centros sanitarios acreditados y dictámenes preceptivos para la práctica legal, BOE 24 noviembre 1986

[93] Bearer C. et al, Maternal tobacco exposure and persistent pulmonary hypertension of the newborn. Environ Health Perspect (1997) 105:202–206

[94] Pichini S. et al. Efectos neonatales del hábito tabáquico durante el embarazo y determinantes sociodemográficos en Barcelona. Med Clin (Barc). (2002) 118:53-6

[95] Martino S.C., et al., Exploring the link between substance abuse and abortion: the roles of unconventionality and unplanned pregnancy, Perspect. Sex. Reprod. Health (2006) 38: 66–75

[96] Klein J., Karaskov T., Koren G., Clinical applications of hair testing for drugs of abuse—the Canadian experience, Forensic Sci. Int. (2000) 107:281–288

[97] Ostrea E.M. Jr et al, Estimates of illicit drug use during pregnancy by maternal interview, hair analysis, and meconium analysis, J. Pediatr. (2001) 138: 344–348

[98] Martínez-Frías M.L et al., Consumo de tabaco durante el embarazo en España: análisis por años, comunidades autónomas y características maternas, Med Clin (Barc). (2005) (124) 3:86-92

[99] Ley 42/2010, de 30 de diciembre, por la que se modifica la Ley 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco, BOE 318, de 31 de diciembre de 2010

[100] Garcia-Bournissen F. et al., Cocaine Detection in Maternal and Neonatal Hair: Implications to Fetal Toxicology. Ther Drug Monit. (2007) (29) 1:71-76

[101] De Castro A. et al., Simultaneous quantification of methadone, cocaine, opiates, and metabolites in human placenta by liquid chromatography-mass spectrometry. J Anal Toxicol. (2009) (33) 5:243-252

[102] Wang P. et al., In utero drugs of abuse exposure testing for newborn twins. J Clin Pathol (2010) 63: 259-261

[103] Syme M. R., Paxton J. W., Keelan J. A., Drug transfer and metabolism by the human placenta. Clin Pharmacokinet (2004) 43:487–514

[104] Solís Sánchez, G., et al, Exposición prenatal a drogas y efectos en el neonato; Trastornos Adictivos (2001) (3) 4:256-262

[105] Vähäkangas K. y Myllynen P., Experimental methods to study human transplacental exposure to genotoxic agents, Mutation Research (2006) 608:129–135

[106] Tejada Pérez P. et al., Modificaciones fisiológicas del embarazo e implicaciones farmacológicas: maternas, fetales y neonatales, Rev Obstet Ginecol Venez (2007) (67) 4:246-267

[107] Pacifici G.M. y Rane A, Glutathione S-epoxidetransferase in the human placenta at different stages of pregnancy. Drug Metab Dispos (1981) 9 :472–475

[108] Pasanen M., Helin-Martikainen H.L., Pelkonen O. y Kirkinen P., Intrahepatic cholestasis of pregnancy impairs the activities of human placental xenobiotic and steroid metabolizing enzymes in vitro. Placenta (1997) 18:37–41

[109] Pacifici G.M. y Rane A, Epoxide hydrolase in the human placenta at different stages of pregnancy. Dev Pharmacol Ther (1983) 6:83–93

[110] Derewlany L.O., Knie B., y Koren G., Arylamine N-acetyltransferase activity of the human placenta. J Pharmacol Exp Ther (1994) 269:756–760

[111] Mitra P. y Audus K.L., Expression and functional activities of selected sulfotransferase isoforms in BeWo cells and primary cytotrophoblast cells. Biochem Pharmacol (2009) 78:1475–1482

[112] Sun M., Kingdom J., Baczyk D., Lye S.J., Matthews S.G., Gibb W., Expression of the multidrug resistance P-glycoprotein, (ABCB1 glycoprotein) in the human placenta decreases with advancing gestation. Placenta (2006) 27: 602–609

[113] Prouillac C. y Lecoeur S., The Role of the Placenta in Fetal Exposure to Xenobiotics: Importance of Membrane Transporters and Human Models for Transfer Studies, Drug Metabolism and Disposition (2010) (38) 10:1623-1635

[114] Unadkat J.D., Dahlin A., y Vijay S., Placental drug transporters. Curr Drug Metab (2004) 5:125–131

[115] Klaassen C.D., Lu H., Xenobiotic transporters: ascribing function from gene knockout and mutation studies. Toxicol Sci (2008) 101:186–196

[116] Aleksunes L.M., Cui Y., y Klaassen C.D., Prominent expression of xenobiotic efflux transporters in mouse extraembryonic fetal membranes compared with placenta. Drug Metab Dispos (2008) 36:1960–1970

[117] Potter S. et al., Maternal cocaine use without evidence of fetal exposure.J Pediatr. (1994) (125) 4: 652-654

[118] Marchei E., Pellegrini M., Pacifici R., et al. Quantification of Delta-9-tetrahydrocannabinol and its major metabolites in meconium by gas chromatographic-mass spectrometric assay: assay validation and preliminary results of the ‘‘meconium project’’. Ther Drug Monit. (2006) 28: 700–706

[119] Vinner E., Vignau J., Thibault D., et al. Neonatal hair analysis contribution to establishing a gestational drug exposure profile and predicting a withdrawal syndrome. Ther Drug Monit. (2003) 25:421–432

[120] Huestis M.A., Human cannabinoid pharmacokinetics.Chem Biodivers,(2007) (4) 8:1770-1804

[121] Bailey J.R. et al., Chronic Marijuana Smoke Exposure in the Rhesus Monkey I. Plasma Cannabinoid and Blood Carboxyhemoglobin Concentrations and Clinical Chemistry Parameters Toxicol. Sci. (1991) (17) 2: 321-334

[122] Bailey J.R. et al., Fetal disposition of Δ9-tetrahydrocannabinol (THC) during late pregnancy in the rhesus monkey, Toxicology and Applied Pharmacology, (1987) (90) 2: 315-321

[123] Hines R.N y McCarver D.G, The Ontogeny of Human Drug-Metabolizing Enzymes: Phase I Oxidative Enzymes, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, (2002) (300) 2: 355–360

[124] Collier A.C. et al., Metabolizing enzyme localization and activities in the first trimester human placenta: the effect of maternal and gestational age, smoking and alcohol consumption. Hum Reprod. (2002) (17) 10: 2564-2572

[125] Boskovic R., et al., The role of the placenta in variability of fetal exposure to cocaine and cannabinoids: A twin study. Can. J. Physiol. Pharmacol. (2001) (79) 11: 942–945

[126] Simone C, et al., Transfer of cocaine and benzoylecgonine across the perfused human placental cotyledon. Am J Obstet Gynecol (1994) (170) 5 Pt 1:1404–1410

[127] Morishima H.O., Cooper T.B. The contribution of the placenta in the transfer of maternally administered cocaine to the fetus. Anesthesiology (1995) 83: 933

[128] Katikaneni L.D., Salle F.R., Hulsey T.C., Neonatal hair analysis for benzoylecgonine: a sensitive and semiquantitative biological marker for chronic gestational cocaine exposure, Biol Neonate. (2002) (81) 1: 29-37

[129] Simone C. et al., Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activity in the human term placenta: implications for fetal cocaine exposure. J Lab Clin Med. (1994) (123) 3:400-406

[130] Yang Y.Q., Lee M.P., Schenken R.S., Henderson G.I., Schenker S., Johnson R.F., Effects of binding on human transplacental transfer of cocaine. Am J Obstet Gynecol (1995) 172:720–722

[131] Krishna R.B., Levitz M., Dancis J., Transfer of cocaine by the perfused human placenta: the effect of binding to serum proteins. Am J Obstet Gynecol (1993) 169:1418–1423

[132] Ganapathy V., Drugs of abuse and human placenta. Life Sci (2011) 88:926–930

[133] Nanovskaya T., et al, Transplacental Transfer and Metabolism of Buprenorphine, J. Pharmacol Exp Ther. (2002) (300) 1:26-33

[134] Kintz P., Mangin P., Determination of gestational opiate, nicotine, benzodiazepine, cocaine and amphetamine exposure by hair analysis. J Forensic Sci Soc. (1993) 33:139-142

[135] Pichini S., Pacifici R., Pellegrini M., et al. Development and validation of a high performance liquid chromatography-mass spectrometry assay for determination of amphetamine, methamphetamine, and methylenedioxy derivatives in meconium. Anal Chem. (2004) 76:2124–2132

[136] Sheriff N.A., et al, Detection of cotinine in neonate meconium as a marker for nicotine exposure in utero. East Mediterr Health J. (2004) (10) 1-2:96-105

[137] Luck W., et al., Extent of nicotine and cotinine transfer to the human fetus, placenta and amnioticfluid of smoking mothers, Dev. Pharmacology and Therapeutics (1985) (8) 6:384-395

[138] Llaquet H., et al., Biological matrices for the evaluation of exposure to environmental tobacco smoke during prenatal life and childhood; Anal Bioanal Chem (2010) 396:379–399

[139] Aguilera C., Ribas A., Drogas y embarazo, Eur J Public Health, (2001) - portalfarma.com

VNIVERSITAS · STVDIORVM · MVRCIANA
ANNO · MCCLXXII
VII TI
PAR DAS

ANEXOS

ANEXO I: Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo.

TÍTULO PRELIMINAR

Disposiciones generales

Artículo 1. Objeto.

Constituye el objeto de la presente Ley Orgánica garantizar los derechos fundamentales en el ámbito de la salud sexual y reproductiva, regular las condiciones de la interrupción voluntaria del embarazo y establecer las correspondientes obligaciones de los poderes públicos.

Artículo 2. Definiciones.

A los efectos de lo dispuesto en esta Ley se aplicarán las siguientes definiciones:

a) Salud: el estado de completo bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades.
b) Salud sexual: el estado de bienestar físico, psicológico y sociocultural relacionado con la sexualidad, que requiere un entorno libre de coerción, discriminación y violencia.
c) Salud reproductiva: la condición de bienestar físico, psicológico y sociocultural en los aspectos relativos a la capacidad reproductiva de la persona, que implica que se pueda tener una vida sexual segura, la libertad de tener hijos y de decidir cuándo tenerlos.

Artículo 3. Principios y ámbito de aplicación.

1. En el ejercicio de sus derechos de libertad, intimidad y autonomía personal, todas las personas tienen derecho a adoptar libremente decisiones que afectan a su vida sexual y reproductiva sin más límites que los derivados del respeto a los derechos de las demás personas y al orden público garantizado por la Constitución y las Leyes.
2. Se reconoce el derecho a la maternidad libremente decidida 3. Nadie será discriminado en el acceso a las prestaciones y servicios previstos en esta Ley por motivos de origen racial o étnico, religión, convicción u opinión, sexo, discapacidad, orientación sexual, edad, estado civil, o cualquier otra condición o circunstancia personal o social.
4. Los poderes públicos, de conformidad con sus respectivas competencias, llevarán a cabo las prestaciones y demás obligaciones que establece la presente Ley en garantía de la salud sexual y reproductiva.

Artículo 4. Garantía de igualdad en el acceso.

El Estado, en el ejercicio de sus competencias de Alta Inspección, velará por que se garantice la igualdad en el acceso a las prestaciones y servicios establecidos por el Sistema Nacional de Salud que inciden en el ámbito de aplicación de esta Ley.

TÍTULO I

De la salud sexual y reproductiva

CAPÍTULO I

Políticas públicas para la salud sexual y reproductiva

Artículo 5. Objetivos de la actuación de los poderes públicos.

1. Los poderes públicos en el desarrollo de sus políticas sanitarias, educativas y sociales garantizarán:

a) La información y la educación afectivo sexual y reproductiva en los contenidos formales del sistema educativo.
b) El acceso universal a los servicios y programas de salud sexual y reproductiva.
c) El acceso a métodos seguros y eficaces que permitan regular la fecundidad.
d) La eliminación de toda forma de discriminación, con especial atención a las personas con algún tipo de discapacidad, a las que se les garantizará su derecho a la salud sexual y reproductiva, estableciendo para ellas los apoyos necesarios en función de su discapacidad.
e) La educación sanitaria integral y con perspectiva de género sobre salud sexual y salud reproductiva.
f) La información sanitaria sobre anticoncepción y sexo seguro que prevenga, tanto las enfermedades e infecciones de transmisión sexual, como los embarazos no deseados.

2. Asimismo en el desarrollo de sus políticas promoverán:

a) Las relaciones de igualdad y respeto mutuo entre hombres y mujeres en el ámbito de la salud sexual y la adopción de programas educativos especialmente diseñados para la convivencia y el respeto a las opciones sexuales individuales.
b) La corresponsabilidad en las conductas sexuales, cualquiera que sea la orientación sexual.

Artículo 6. Acciones informativas y de sensibilización.

Los poderes públicos desarrollarán acciones informativas y de sensibilización sobre salud sexual y salud reproductiva, especialmente a través de los medios de comunicación, y se prestará particular atención a la prevención de embarazos no deseados, mediante acciones dirigidas, principalmente, a la juventud y colectivos con especiales necesidades, así como a la prevención de enfermedades de transmisión sexual.

CAPÍTULO II

Medidas en el ámbito sanitario

Artículo 7. Atención a la salud sexual y reproductiva.

Los servicios públicos de salud garantizarán:

a) La calidad de los servicios de atención a la salud sexual integral y la promoción de estándares de atención basados en el mejor conocimiento científico disponible.
b) El acceso universal a prácticas clínicas efectivas de planificación de la reproducción, mediante la incorporación de anticonceptivos de última generación cuya eficacia haya sido avalada por la evidencia científica, en la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud.
c) La provisión de servicios de calidad para atender a las mujeres y a las parejas durante el embarazo, el parto y el puerperio. En la provisión de estos servicios, se tendrán en cuenta los requerimientos de accesibilidad de las personas con discapacidad.
d) La atención perinatal, centrada en la familia y en el desarrollo saludable.

Artículo 8. Formación de profesionales de la salud.

La formación de profesionales de la salud se abordará con perspectiva de género e incluirá:

a) La incorporación de la salud sexual y reproductiva en los programas curriculares de las carreras relacionadas con la medicina y las ciencias de la salud, incluyendo la investigación y formación en la práctica clínica de la interrupción voluntaria del embarazo.
b) La formación de profesionales en salud sexual y salud reproductiva, incluida la práctica de la interrupción del embarazo.
c) La salud sexual y reproductiva en los programas de formación continuada a lo largo del desempeño de la carrera profesional.
d) En los aspectos formativos de profesionales de la salud se tendrán en cuenta la realidad y las necesidades de los grupos o sectores sociales más vulnerables, como el de las personas con discapacidad.

CAPÍTULO III

Medidas en el ámbito educativo

Artículo 9. Incorporación de la formación en salud sexual y reproductiva al sistema educativo.

El sistema educativo contemplará la formación en salud sexual y reproductiva, como parte del desarrollo integral de la personalidad y de la formación en valores, incluyendo un enfoque integral que contribuya a:

a) La promoción de una visión de la sexualidad en términos de igualdad y corresponsabilidad entre hombres y mujeres con especial atención a la prevención de la violencia de género, agresiones y abusos sexuales.
b) El reconocimiento y aceptación de la diversidad sexual.
c) El desarrollo armónico de la sexualidad acorde con las características de las personas jóvenes.

d) La prevención de enfermedades e infecciones de transmisión sexual y especialmente la prevención del VIH.
e) La prevención de embarazos no deseados, en el marco de una sexualidad responsable. f) En la incorporación de la formación en salud y salud sexual y reproductiva al sistema educativo, se tendrán en cuenta la realidad y las necesidades de los grupos o sectores sociales más vulnerables, como el de las personas con discapacidad proporcionando, en todo caso, a este alumnado información y materiales accesibles, adecuados a su edad.

Artículo 10. Actividades formativas.

Los poderes públicos apoyarán a la comunidad educativa en la realización de actividades formativas relacionadas con la educación afectivo-sexual, la prevención de infecciones de transmisión sexual y embarazos no deseados, facilitando información adecuada a los padres y las madres.

CAPÍTULO IV

Estrategia de salud sexual y reproductiva

Artículo 11. Elaboración de la Estrategia de Salud Sexual y Reproductiva.

Para el cumplimiento de los objetivos previstos en esta Ley, el Gobierno, en cooperación con las Comunidades Autónomas y con respeto a su ámbito competencial, aprobará un Plan que se denominará Estrategia de Salud Sexual y Reproductiva, que contará con la colaboración de las sociedades científicas y profesionales y las organizaciones sociales.
La Estrategia se elaborará con criterios de calidad y equidad en el Sistema Nacional de Salud y con énfasis en jóvenes y adolescentes y colectivos de especiales necesidades.
La Estrategia tendrá una duración de cinco años y establecerá mecanismos de evaluación bienal que permitan la valoración de resultados y en particular del acceso universal a la salud sexual y reproductiva.

TÍTULO II

De la interrupción voluntaria del embarazo

CAPÍTULO I

Condiciones de la interrupción voluntaria del embarazo

Artículo 12. Garantía de acceso a la interrupción voluntaria del embarazo.

Se garantiza el acceso a la interrupción voluntaria del embarazo en las condiciones que se determinan en esta Ley. Estas condiciones se interpretarán en el modo más favorable para la protección y eficacia de los derechos fundamentales de la mujer que solicita la intervención, en particular, su derecho al libre desarrollo de la personalidad, a la vida, a la integridad física y moral, a la intimidad, a la libertad ideológica y a la no discriminación.

Artículo 13. Requisitos comunes.

Son requisitos necesarios de la interrupción voluntaria del embarazo:

Primero.– Que se practique por un médico especialista o bajo su dirección.
Segundo.– Que se lleve a cabo en centro sanitario público o privado acreditado.
Tercero.– Que se realice con el consentimiento expreso y por escrito de la mujer embarazada o, en su caso, del representante legal, de conformidad con lo establecido en la Ley 41/2002, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en materia de información y documentación clínica.
Podrá prescindirse del consentimiento expreso en el supuesto previsto en el artículo 9.2.b) de la referida Ley.
Cuarto.- En el caso de las mujeres de 16 y 17 años, el consentimiento para la interrupción voluntaria del embarazo les corresponde exclusivamente a ellas de acuerdo con el régimen general aplicable a las mujeres mayores de edad.

Al menos uno de los representantes legales, padre o madre, personas con patria potestad o tutores de las mujeres comprendidas en esas edades deberá ser informado de la decisión de la mujer.
Se prescindirá de esta información cuando la menor alegue fundadamente que esto le provocará un conflicto grave, manifestado en el peligro cierto de violencia intrafamiliar, amenazas, coacciones, malos tratos, o se produzca una situación de desarraigo o desamparo.

Artículo 14. Interrupción del embarazo a petición de la mujer.

Podrá interrumpirse el embarazo dentro de las primeras catorce semanas de gestación a petición de la embarazada, siempre que concurran los requisitos siguientes:

a) Que se haya informado a la mujer embarazada sobre los derechos, prestaciones y ayudas públicas de apoyo a la maternidad, en los términos que se establecen en los apartados 2 y 4 del artículo 17 de esta Ley.
b) Que haya transcurrido un plazo de al menos tres días, desde la información mencionada en el párrafo anterior y la realización de la intervención.

Artículo 15. Interrupción por causas médicas.

Excepcionalmente, podrá interrumpirse el embarazo por causas médicas cuando concurra alguna de las circunstancias siguientes:

a) Que no se superen las veintidós semanas de gestación y siempre que exista grave riesgo para la vida o la salud de la embarazada y así conste en un dictamen emitido con anterioridad a la intervención por un médico o médica especialista distinto del que la practique o dirija. En caso de urgencia por riesgo vital para la gestante podrá prescindirse del dictamen.

b) Que no se superen las veintidós semanas de gestación y siempre que exista riesgo de graves anomalías en el feto y así conste en un dictamen emitido con anterioridad a la intervención por dos médicos especialistas distintos del que la practique o dirija.
c) Cuando se detecten anomalías fetales incompatibles con la vida y así conste en un dictamen emitido con anterioridad por un médico o médica especialista, distinto del que practique la intervención, o cuando se detecte en el feto una enfermedad extremadamente grave e incurable en el momento del diagnóstico y así lo confirme un comité clínico.

Artículo 16. Comité clínico.

1. El comité clínico al que se refiere el artículo anterior estará formado por un equipo pluridisciplinar integrado por dos médicos especialistas en ginecología y obstetricia o expertos en diagnóstico prenatal y un pediatra. La mujer podrá elegir uno de estos especialistas.
2. Confirmado el diagnóstico por el comité, la mujer decidirá sobre la intervención.
3. En cada Comunidad Autónoma habrá, al menos, un comité clínico en un centro de la red sanitaria pública. Los miembros, titulares y suplentes, designados por las autoridades sanitarias competentes, lo serán por un plazo no inferior a un año. La designación deberá hacerse pública en los diarios oficiales de las respectivas Comunidades Autónomas.

4. Las especificidades del funcionamiento del Comité clínico se determinarán reglamentariamente.

Artículo 17. Información previa al consentimiento de la interrupción voluntaria del embarazo.

1. Todas las mujeres que manifiesten su intención de someterse a una interrupción voluntaria del embarazo recibirán información sobre los distintos métodos de interrupción del embarazo, las condiciones para la interrupción previstas en esta Ley, los centros públicos y acreditados a los que se pueda dirigir y los trámites para acceder a la prestación, así como las condiciones para su cobertura por el servicio público de salud correspondiente.
2. En los casos en que las mujeres opten por la interrupción del embarazo regulada en el artículo 14 recibirán, además, un sobre cerrado que contendrá la siguiente información:

a) Las ayudas públicas disponibles para las mujeres embarazadas y la cobertura sanitaria durante el embarazo y el parto.
b) Los derechos laborales vinculados al embarazo y a la maternidad; las prestaciones y ayudas públicas para el cuidado y atención de los hijos e hijas; los beneficios fiscales y demás información relevante sobre incentivos y ayudas al nacimiento.
c) Datos sobre los centros disponibles para recibir información adecuada sobre anticoncepción y sexo seguro.
d) Datos sobre los centros en los que la mujer pueda recibir voluntariamente asesoramiento antes y después de la interrupción del embarazo. Esta información deberá ser entregada en cualquier centro sanitario público o bien en los centros acreditados para la interrupción voluntaria del embarazo. Junto con la información en sobre cerrado se entregará a la mujer un

documento acreditativo de la fecha de la entrega, a los efectos de lo establecido en el artículo 14 de esta Ley. La elaboración, contenidos y formato de esta información será determinada reglamentariamente por el Gobierno.

3. En el supuesto de interrupción del embarazo previsto en la letra b del artículo 15 de esta Ley, la mujer recibirá además de la información prevista en el apartado primero de este artículo, información por escrito sobre los derechos, prestaciones y ayudas públicas existentes de apoyo a la autonomía de las personas con alguna discapacidad, así como la red de organizaciones sociales de asistencia social a estas personas.

4. En todos los supuestos, y con carácter previo a la prestación del consentimiento, se habrá de informar a la mujer en los términos de los artículos 4 y 10 de la Ley 41/2002 de 14 de noviembre, y específicamente sobre las consecuencias médicas, psicológicas y sociales de la prosecución del embarazo o de la interrupción del mismo.

5. La información prevista en este artículo será clara, objetiva y comprensible. En el caso de las personas con discapacidad, se proporcionará en formatos y medios accesibles, adecuados a sus necesidades. Se comunicará, en la documentación entregada, que dicha información podrá ser ofrecida, además, verbalmente, si la mujer lo solicita.

CAPÍTULO II

Garantías en el acceso a la prestación

Artículo 18. Garantía del acceso a la prestación.

Los servicios públicos de salud, en el ámbito de sus respectivas competencias, aplicarán las medidas precisas para garantizar el derecho a la prestación sanitaria de la interrupción voluntaria del embarazo en los supuestos y con los requisitos establecidos en esta Ley. Esta prestación estará incluida en la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud.

Artículo 19. Medidas para garantizar la prestación por los servicios de salud.

1. Con el fin de asegurar la igualdad y calidad asistencial de la prestación a la interrupción voluntaria del embarazo, las administraciones sanitarias competentes garantizarán los contenidos básicos que el Gobierno determine, oído el Consejo Interterritorial de Salud. Se garantizará a todas las mujeres por igual el acceso a la prestación con independencia del lugar donde residan.

2. La prestación sanitaria de la interrupción voluntaria del embarazo se realizará en centros de la red sanitaria pública o vinculados a la misma. Los profesionales sanitarios directamente implicados en la interrupción voluntaria del embarazo tendrán el derecho de ejercer la objeción de conciencia sin que el acceso y la calidad asistencial de la prestación puedan resultar menoscabadas por el ejercicio de la objeción de conciencia. El rechazo o la negativa a realizar la intervención de interrupción del embarazo por razones de conciencia es una decisión siempre individual del personal sanitario directamente implicado en la realización de la interrupción voluntaria del embarazo, que debe manifestarse anticipadamente y por escrito. En

todo caso los profesionales sanitarios dispensarán tratamiento y atención médica adecuados a las mujeres que lo precisen antes y después de haberse sometido a una intervención de interrupción del embarazo. Si excepcionalmente el servicio público de salud no pudiera facilitar en tiempo la prestación, las autoridades sanitarias reconocerán a la mujer embarazada el derecho a acudir a cualquier centro acreditado en el territorio nacional, con el compromiso escrito de asumir directamente el abono de la prestación.
3. Las intervenciones contempladas en la letra c) del artículo 15 de esta Ley se realizarán preferentemente en centros cualificados de la red sanitaria pública.

Artículo 20. Protección de la intimidad y confidencialidad.

1. Los centros que presten la interrupción voluntaria del embarazo asegurarán la intimidad de las mujeres y la confidencialidad en el tratamiento de sus datos de carácter personal.
2. Los centros prestadores del servicio deberán contar con sistemas de custodia activa y diligente de las historias clínicas de las pacientes e implantar en el tratamiento de los datos las medidas de seguridad de nivel alto previstas en la normativa vigente de protección de datos de carácter personal.

Artículo 21. Tratamiento de datos.

1. En el momento de la solicitud de información sobre la interrupción voluntaria del embarazo, los centros, sin proceder al tratamiento de dato alguno, habrán de informar a la solicitante que los datos identificativos de las pacientes a las que efectivamente se les realice la prestación serán objeto de codificación y separados de los datos de carácter clínico asistencial relacionados con la interrupción voluntaria del embarazo.
2. Los centros que presten la interrupción voluntaria del embarazo establecerán mecanismos apropiados de automatización y codificación de los datos de identificación de las pacientes atendidas, en los términos previstos en esta Ley. A los efectos previstos en el párrafo anterior, se considerarán datos identificativos de la paciente su nombre, apellidos, domicilio, número de teléfono, dirección de correo electrónico, documento nacional de identidad o documento identificativo equivalente, así como cualquier dato que revele su identidad física o genética.
3. En el momento de la primera recogida de datos de la paciente, se le asignará un código que será utilizado para identificarla en todo el proceso.
4. Los centros sustituirán los datos identificativos de la paciente por el código asignado en cualquier información contenida en la historia clínica que guarde relación con la práctica de la interrupción voluntaria del embarazo, de forma que no pueda producirse con carácter general, el acceso a dicha información. 5. Las informaciones relacionadas con la interrupción voluntaria del embarazo deberán ser conservadas en la historia clínica de tal forma que su mera visualización no sea posible salvo por el personal que participe en la práctica de la prestación, sin perjuicio de los accesos a los que se refiere el artículo siguiente.

Artículo 22. Acceso y cesión de datos de carácter personal.

1. Únicamente será posible el acceso a los datos de la historia clínica asociados a los que identifican a la paciente, sin su consentimiento, en los casos previstos en las disposiciones legales reguladoras de los derechos y obligaciones en materia de documentación clínica.
Cuando el acceso fuera solicitado por otro profesional sanitario a fin de prestar la adecuada asistencia sanitaria de la paciente, aquél se limitará a los datos estricta y exclusivamente necesarios para la adecuada asistencia, quedando constancia de la realización del acceso.
En los demás supuestos amparados por la ley, el acceso se realizará mediante autorización expresa del órgano competente en la que se motivarán de forma detallada las causas que la justifican, quedando en todo caso limitado a los datos estricta y exclusivamente necesarios.
2. El informe de alta, las certificaciones médicas y cualquier otra documentación relacionada con la práctica de la interrupción voluntaria del embarazo que sea necesaria a cualquier efecto, será entregada exclusivamente a la paciente o persona autorizada por ella. Esta documentación respetará el derecho de la paciente a la intimidad y confidencialidad en el tratamiento de los datos de carácter personal recogido en este Capítulo.
3. No será posible el tratamiento de la información por el centro sanitario para actividades de publicidad o prospección comercial. No podrá recabarse el consentimiento de la paciente para el tratamiento de los datos para estas actividades.

Artículo 23. Cancelación de datos.

1. Los centros que hayan procedido a una interrupción voluntaria de embarazo deberán cancelar de oficio la totalidad de los datos de la paciente una vez transcurridos cinco años desde la fecha de alta de la intervención. No obstante, la documentación clínica podrá conservarse cuando existan razones epidemiológicas, de investigación o de organización y funcionamiento del Sistema Nacional de Salud, en cuyo caso se procederá a la cancelación de todos los datos identificativos de la paciente y del código que se le hubiera asignado como consecuencia de lo dispuesto en los artículos anteriores.
2. Lo dispuesto en el apartado anterior se entenderá sin perjuicio del ejercicio por la paciente de su derecho de cancelación, en los términos previstos en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Disposición adicional primera. De las funciones de la Alta Inspección.

El Estado ejercerá la Alta Inspección como función de garantía y verificación del cumplimiento efectivo de los derechos y prestaciones reconocidas en esta Ley en todo el Sistema Nacional de Salud. Para la formulación de propuestas de mejora en equidad y accesibilidad de las prestaciones y con el fin de verificar la aplicación efectiva de los derechos y prestaciones reconocidas en esta Ley en todo el Sistema Nacional de Salud, el Gobierno elaborará un informe anual de situación, en base a los datos presentados por las Comunidades Autónomas al Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

Disposición adicional segunda. Evaluación de costes y adopción de medidas.

El Gobierno evaluará el coste económico de los servicios y prestaciones públicas incluidas en la Ley adoptando, en su caso, las medidas necesarias de conformidad a lo dispuesto en la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud.

Disposición adicional tercera. Acceso a métodos anticonceptivos.

El Gobierno, en el plazo de un año, desde la entrada en vigor de la Ley, concretará la efectividad del acceso a los métodos anticonceptivos. En este sentido, se garantizará la inclusión de anticonceptivos de última generación cuya eficacia haya sido avalada por la evidencia científica, en la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud en las mismas condiciones que las prestaciones farmacéuticas con financiación pública.

Disposición derogatoria única. Derogación del artículo 417 bis del Código Penal.

Queda derogado el artículo 417 bis del Texto Refundido del Código Penal publicado por el Decreto 3096/1973, de 14 de septiembre, redactado conforme a la Ley Orgánica 9/1985, de 5 de julio.

Disposición final primera. Modificación de la Ley Orgánica 10/1995, de 23 de noviembre, del Código Penal.

Uno.–El artículo 145 del Código Penal queda redactado de la forma siguiente:

«Artículo 145.

1. El que produzca el aborto de una mujer, con su consentimiento, fuera de los casos permitidos por la ley será castigado con la pena de prisión de uno a tres años e inhabilitación especial para ejercer cualquier profesión sanitaria, o para prestar servicios de toda índole en clínicas, establecimientos o consultorios ginecológicos, públicos o privados, por tiempo de uno a seis años. El juez podrá imponer la pena en su mitad superior cuando los actos descritos en este apartado se realicen fuera de un centro o establecimiento público o privado acreditado.
2. La mujer que produjere su aborto o consintiere que otra persona se lo cause, fuera de los casos permitidos por la ley, será castigada con la pena de multa de seis a veinticuatro meses.
3. En todo caso, el juez o tribunal impondrá las penas respectivamente previstas en este artículo en su mitad superior cuando la conducta se llevare a cabo a partir de la vigésimo segunda semana de gestación.»

Dos.–Se añade un nuevo artículo 145 bis del Código Penal, que tendrá la siguiente redacción:

«Artículo 145 bis.

1. Será castigado con la pena de multa de seis a doce meses e inhabilitación especial para prestar servicios de toda índole en clínicas, establecimientos o consultorios ginecológicos, públicos o privados, por tiempo de seis meses a dos años, el que dentro de los casos contemplados en la ley, practique un aborto:

a) sin haber comprobado que la mujer haya recibido la información previa relativa a los derechos, prestaciones y ayudas públicas de apoyo a la maternidad;
b) sin haber transcurrido el período de espera contemplado en la legislación;
c) sin contar con los dictámenes previos preceptivos;
d) fuera de un centro o establecimiento público o privado acreditado. En este caso, el juez podrá imponer la pena en su mitad superior.

2. En todo caso, el juez o tribunal impondrá las penas previstas en este artículo en su mitad superior cuando el aborto se haya practicado a partir de la vigésimo segunda semana de gestación.
3. La embarazada no será penada a tenor de este precepto.»

Tres.–Se suprime el inciso «417 bis» de la letra a) del apartado primero de la disposición derogatoria única. Disposición final segunda. *Modificación de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en materia de información y documentación clínica.*

El apartado 4 del artículo 9 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en materia de información y documentación clínica, tendrá la siguiente redacción:

«4. La práctica de ensayos clínicos y de técnicas de reproducción humana asistida se rige por lo establecido con carácter general sobre la mayoría de edad y por las disposiciones especiales de aplicación.»

Disposición final tercera. Carácter orgánico.

La presente Ley Orgánica se dicta al amparo del artículo 81 de la Constitución. Los preceptos contenidos en el Título Preliminar, el Título I, el capítulo II del Título II, las disposiciones adicionales y las disposiciones finales segunda, cuarta, quinta y sexta no tienen carácter orgánico.

Disposición final cuarta. Habilitación para el desarrollo reglamentario.

El Gobierno adoptará las disposiciones reglamentarias necesarias para la aplicación y desarrollo de la presente Ley.
En tanto no entre en vigor el desarrollo reglamentario referido, mantienen su vigencia las disposiciones reglamentarias vigentes sobre la materia que no se opongan a lo dispuesto en la presente Ley.

Disposición final quinta. Ámbito territorial de aplicación de la Ley.

Sin perjuicio de las correspondientes competencias autonómicas, el marco de aplicación de la presente Ley lo será en todo el territorio del Estado.

Corresponderá a las autoridades sanitarias competentes garantizar la prestación contenida en la red sanitaria pública, o vinculada a la misma, en la Comunidad Autónoma de residencia de la mujer embarazada, siempre que así lo solicite la embarazada.

Disposición final sexta. Entrada en vigor.

La Ley entrará en vigor en el plazo de cuatro meses a partir del día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

ANEXO II: LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

TÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1. Objeto y ámbito de aplicación.

1. Esta Ley tiene por objeto regular, con pleno respeto a la dignidad e identidad humanas y a los derechos inherentes a la persona, la investigación biomédica y, en particular:

a) Las investigaciones relacionadas con la salud humana que impliquen procedimientos invasivos.

b) La donación y utilización de ovocitos, espermatozoides, preembriones, embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos con fines de investigación biomédica y sus posibles aplicaciones clínicas.

c) El tratamiento de muestras biológicas.

d) El almacenamiento y movimiento de muestras biológicas.

e) Los biobancos.

f) El Comité de Bioética de España y los demás órganos con competencias en materia de investigación biomédica.

g) Los mecanismos de fomento y promoción, planificación, evaluación y coordinación de la investigación biomédica.

2. Asimismo y exclusivamente dentro del ámbito sanitario, esta Ley regula la realización de análisis genéticos y el tratamiento de datos genéticos de carácter personal.

3. La investigación biomédica a la que se refiere esta Ley incluye la investigación de carácter básico y la clínica, con la excepción en este último caso de los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios, que se regirán por su normativa específica.

4. Quedan excluidas del ámbito de esta Ley las implantaciones de órganos, tejidos y células de cualquier origen que se regirán por lo establecido en la Ley 30/1979, de 27 de octubre, sobre extracción y trasplante de órganos, y demás normativa aplicable.

Artículo 2. Principios y garantías de la investigación biomédica.

La realización de cualquier actividad de investigación biomédica comprendida en esta Ley estará sometida a la observancia de las siguientes garantías:

a) Se asegurará la protección de la dignidad e identidad del ser humano con respecto a cualquier investigación que implique intervenciones sobre seres humanos en el campo de la biomedicina, garantizándose a toda persona, sin discriminación alguna, el respeto a la integridad y a sus demás derechos y libertades fundamentales.

b) La salud, el interés y el bienestar del ser humano que participe en una investigación biomédica prevalecerán por encima del interés de la sociedad o de la ciencia.

c) Las investigaciones a partir de muestras biológicas humanas se realizarán en el marco del respeto a los derechos y libertades fundamentales, con garantías de confidencialidad en el

tratamiento de los datos de carácter personal y de las muestras biológicas, en especial en la realización de análisis genéticos.

d) Se garantizará la libertad de investigación y de producción científica en el ámbito de las ciencias biomédicas.

e) La autorización y desarrollo de cualquier proyecto de investigación sobre seres humanos o su material biológico requerirá el previo y preceptivo informe favorable del Comité de Ética de la Investigación.

f) La investigación se desarrollará de acuerdo con el principio de precaución para prevenir y evitar riesgos para la vida y la salud.

g) La investigación deberá ser objeto de evaluación.

Artículo 3. Definiciones.

A los efectos de esta Ley se entenderá por:

a) «Análisis genético»: procedimiento destinado a detectar la presencia, ausencia o variantes de uno o varios segmentos de material genético, lo cual incluye las pruebas indirectas para detectar un producto génico o un metabolito específico que sea indicativo ante todo de un cambio genético determinado.

b) «Análisis genético-poblacionales»: investigación que tiene por objeto entender la naturaleza y magnitud de las variaciones genéticas dentro de una población o entre individuos de un mismo grupo o de grupos distintos.

c) «Anonimización»: proceso por el cual deja de ser posible establecer por medios razonables el nexo entre un dato y el sujeto al que se refiere. Es aplicable también a la muestra biológica.

d) «Biobanco»: establecimiento público o privado, sin ánimo de lucro, que acoge una colección de muestras biológicas concebida con fines diagnósticos o de investigación biomédica y organizada como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino.

e) «Consejo genético»: procedimiento destinado a informar a una persona sobre las posibles consecuencias para él o su descendencia de los resultados de un análisis o cribado genéticos y sus ventajas y riesgos y, en su caso, para asesorarla en relación con las posibles alternativas derivadas del análisis. Tiene lugar tanto antes como después de una prueba o cribados genéticos e incluso en ausencia de los mismos.

f) «Consentimiento»: manifestación de la voluntad libre y consciente válidamente emitida por una persona capaz, o por su representante autorizado, precedida de la información adecuada.

g) «Cribado genético»: programa de salud pública, dirigido a la identificación en individuos de determinantes genéticos, para los cuales una intervención médica precoz pudiera conducir a la eliminación o reducción de la mortalidad, morbilidad o discapacidades asociadas a tales determinantes.

h) «Dato anónimo»: dato registrado sin un nexo con una persona identificada o identificable.

i) «Dato anonimizado o irreversiblemente disociado»: dato que no puede asociarse a una persona identificada o identificable por haberse destruido el nexo con toda información que identifique al sujeto, o porque dicha asociación exige un esfuerzo no razonable, entendiendo por tal el empleo de una cantidad de tiempo, gastos y trabajo desproporcionados.

j) «Dato genético de carácter personal»: información sobre las características hereditarias de una persona, identificada o identificable obtenida por análisis de ácidos nucleicos u otros análisis científicos.

k) «Dato codificado o reversiblemente disociado»: dato no asociado a una persona identificada o identificable por haberse sustituido o desligado la información que identifica a esa persona utilizando un código que permita la operación inversa.

l) «Embrión»: fase del desarrollo embrionario que abarca desde el momento en el que el ovocito fecundado se encuentra en el útero de una mujer hasta que se produce el inicio de la organogénesis, y que finaliza a los 56 días a partir del momento de la fecundación, exceptuando del cómputo aquellos días en los que el desarrollo se hubiera podido detener.

m) «Estudio observacional»: estudio realizado sobre individuos respecto de los cuales no se modifica el tratamiento o intervención a que pudieran estar sometidos ni se les prescribe cualquier otra pauta que pudiera afectar a su integridad personal.

n) «Feto»: embrión con apariencia humana y con sus órganos formados, que va madurando desde los 57 días a partir del momento de la fecundación, exceptuando del cómputo aquellos días en los que el desarrollo se hubiera podido detener, hasta el momento del parto.

o) «Muestra biológica»: cualquier material biológico de origen humano susceptible de conservación y que pueda albergar información sobre la dotación genética característica de una persona.

p) «Muestra biológica anonimizada o irreversiblemente disociada»: muestra que no puede asociarse a una persona identificada o identificable por haberse destruido el nexo con toda información que identifique al sujeto, o porque dicha asociación exige un esfuerzo no razonable.

q) «Muestra biológica no identificable o anónima»: muestra recogida sin un nexo con una persona identificada o identificable de la que, consiguientemente, no se conoce la procedencia y es imposible trazar el origen.

r) «Muestra biológica codificada o reversiblemente disociada»: muestra no asociada a una persona identificada o identificable por haberse sustituido o desligado la información que identifica a esa persona utilizando un código que permita la operación inversa.

s) «Preembrión»: el embrión constituido in vitro formado por el grupo de células resultante de la división progresiva del ovocito desde que es fecundado hasta 14 días más tarde.

t) «Procedimiento invasivo»: toda intervención realizada con fines de investigación que implique un riesgo físico o psíquico para el sujeto afectado.

u) «Riesgo y carga mínimos»: los impactos en la salud y las molestias que puedan sufrir los sujetos participantes en una investigación, y cuyos efectos sólo podrán ser de carácter leve y temporal.

v) «Sujeto fuente»: individuo vivo, cualquiera que sea su estado de salud, o fallecido del que proviene la muestra biológica.

w) «Tratamiento de datos genéticos de carácter personal o de muestras biológicas»: operaciones y procedimientos que permitan la obtención, conservación, utilización y cesión de datos genéticos de carácter personal o muestras biológicas.

x) «Trazabilidad»: capacidad de asociar un material biológico determinado con información registrada referida a cada paso en la cadena de su obtención, así como a lo largo de todo el proceso de investigación.

Artículo 4. Consentimiento informado y derecho a la información.

1. Se respetará la libre autonomía de las personas que puedan participar en una investigación biomédica o que puedan aportar a ella sus muestras biológicas, para lo que será preciso que hayan prestado previamente su consentimiento expreso y escrito una vez recibida la información adecuada. La información se proporcionará por escrito y comprenderá la naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos de la investigación, en los términos que establece esta Ley. La información se prestará a las personas con discapacidad en condiciones y formatos accesibles apropiados a sus necesidades. Si el sujeto de la investigación no pudiera escribir, el consentimiento podrá ser prestado por cualquier medio admitido en derecho que permita dejar constancia de su voluntad.

2. Se otorgará el consentimiento por representación cuando la persona esté incapacitada legalmente o sea menor de edad, siempre y cuando no existan otras alternativas para la investigación. La prestación del consentimiento por representación será proporcionada a la investigación a desarrollar y se efectuará con respeto a la dignidad de la persona y en beneficio de su salud. Las personas incapacitadas y los menores participarán en la medida de lo posible y según su edad y capacidades en la toma de decisiones a lo largo del proceso de investigación.

3. Las personas que participen en una investigación biomédica podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin perjuicio de las limitaciones que establece esta Ley. Las personas o entidades que hayan recibido dicho consentimiento dispondrán las medidas que sean necesarias para el efectivo ejercicio de este derecho.

4. La falta de consentimiento o la revocación del consentimiento previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria del sujeto.

5. Toda persona tiene derecho a ser informada de sus datos genéticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de una investigación biomédica, según los términos en que manifestó su voluntad. Eli mismo derecho se reconoce a la persona que haya aportado, con la finalidad indicada, muestras biológicas, o cuando se hayan obtenido otros materiales biológicos a partir de aquéllos. Se respetará el derecho de la persona a decidir que no se le comuniquen los datos a los que se refiere el apartado anterior, incluidos los descubrimientos inesperados que se pudieran producir. No obstante, cuando esta información, según criterio del médico responsable, sea necesaria para evitar un grave perjuicio para su salud o la de sus familiares biológicos, se informará a un familiar próximo o a un representante, previa consulta del comité asistencial si lo hubiera. En todo caso, la comunicación se limitará exclusivamente a los datos necesarios para estas finalidades.

Artículo 5. Protección de datos personales y garantías de confidencialidad.

1. Se garantizará la protección de la intimidad personal y el tratamiento confidencial de los datos personales que resulten de la actividad de investigación biomédica, conforme a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Las mismas garantías serán de aplicación a las muestras biológicas que sean fuente de información de carácter personal.

2. La cesión de datos de carácter personal a terceros ajenos a la actuación médico-asistencial o a una investigación biomédica, requerirá el consentimiento expreso y escrito del interesado.

En el supuesto de que los datos obtenidos del sujeto fuente pudieran revelar información de carácter personal de sus familiares, la cesión a terceros requerirá el consentimiento expreso y escrito de todos los interesados.

3. Se prohíbe la utilización de datos relativos a la salud de las personas con fines distintos a aquéllos para los que se prestó el consentimiento.

4. Quedará sometida al deber de secreto cualquier persona que, en el ejercicio de sus funciones en relación con una actuación médico-asistencial o con una investigación biomédica, cualquiera que sea el alcance que tengan una y otra, acceda a datos de carácter personal. Este deber persistirá aún una vez haya cesado la investigación o la actuación.

5. Si no fuera posible publicar los resultados de una investigación sin identificar a la persona que participó en la misma o que aportó muestras biológicas, tales resultados sólo podrán ser publicados cuando haya mediado el consentimiento previo y expreso de aquélla.

Artículo 6. No discriminación.

Nadie será objeto de discriminación alguna a causa de sus características genéticas. Tampoco podrá discriminarse a una persona a causa de su negativa a someterse a un análisis genético o a prestar su consentimiento para participar en una investigación biomédica o a donar materiales biológicos, en particular en relación con la prestación médico-asistencial que le corresponda.

Artículo 7. Gratuidad.

La donación y la utilización de muestras biológicas humanas será gratuita, cualquiera que sea su origen específico, sin que en ningún caso las compensaciones que se prevén en esta Ley puedan comportar un carácter lucrativo o comercial.

La donación implica, asimismo, la renuncia por parte de los donantes a cualquier derecho de naturaleza económica o de otro tipo sobre los resultados que pudieran derivarse de manera directa o indirecta de las investigaciones que se lleven a cabo con dichas muestras biológicas.

Artículo 8. Trazabilidad y seguridad.

Deberá garantizarse la trazabilidad de las células, tejidos y cualquier material biológico de origen humano, para asegurar las normas de calidad y seguridad, respetando el deber de confidencialidad y lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. En el caso de la investigación con células y tejidos destinados a su aplicación en el ser humano, los datos para garantizar la trazabilidad deben conservarse durante al menos treinta años. Las actividades relacionadas con la investigación biomédica se

realizarán con estricta observancia del principio de precaución, con el fin de prevenir riesgos graves para la vida y la salud humanas.

Artículo 9. Límites de los análisis genéticos.

1. Se asegurará la protección de los derechos de las personas en la realización de análisis genéticos y del tratamiento de datos genéticos de carácter personal en el ámbito sanitario.

2. Los análisis genéticos se llevarán a cabo con criterios de pertinencia, calidad, equidad y accesibilidad.

3. Sólo podrán hacerse pruebas predictivas de enfermedades genéticas o que permitan identificar al sujeto como portador de un gen responsable de una enfermedad, o detectar una predisposición o una susceptibilidad genética a una enfermedad, con fines médicos o de investigación médica y con un asesoramiento genético, cuando esté indicado, o en el caso del estudio de las diferencias inter-individuales en la repuesta a los fármacos y las interacciones genético-ambientales o para el estudio de las bases moleculares de las enfermedades.

Artículo 10. Promoción y calidad de la investigación biomédica.

1. La promoción de la investigación biomédica se atendrá a criterios de calidad, eficacia e igualdad de oportunidades.

2. Cualquier investigación de carácter biomédico deberá estar científicamente justificada, cumplir los criterios de calidad científica generalmente aceptados y realizarse de acuerdo con las obligaciones y estándares profesionales adecuados, bajo la supervisión de un investigador científicamente cualificado. Será, además, evaluada a su finalización.

Artículo 11. Entrada y salida de muestras biológicas.

La entrada y salida intracomunitaria y extracomunitaria de muestras biológicas de origen humano con los fines de investigación biomédica a los que se refiere esta

Ley se regirán por las disposiciones que se establezcan reglamentariamente.

Cuando se trate de muestras biológicas procedentes de biobancos se observarán, además, las condiciones de cesión y seguridad que se establecen en el título V de esta Ley.

Artículo 12. Comités de Ética de la Investigación.

1. Los Comités de Ética de la Investigación correspondientes a los centros que realicen investigación biomédica deberán ser debidamente acreditados por el órgano competente de la comunidad autónoma que corresponda o, en el caso de centros dependientes de la

Administración General del Estado, por el órgano compe competente de la misma, para asegurar su independencia e imparcialidad. Para la acreditación de un Comité de Ética de la Investigación se ponderarán, al menos, los siguientes criterios: la independencia e imparcialidad de sus miembros respecto de los promotores e investigadores de los proyectos de investigación biomédica, así como su composición interdisciplinar. Las autoridades competentes podrán disponer la creación de Comités de Ética de la Investigación que desarrollen sus funciones en dos o más centros que realicen investigación biomédica.

2. El Comité de Ética de la Investigación correspondiente al centro ejercerá las siguientes funciones:

a) Evaluar la cualificación del investigador principal y la del equipo investigador así como la factibilidad del proyecto.

b) Ponderar los aspectos metodológicos, éticos y legales del proyecto de investigación.

c) Ponderar el balance de riesgos y beneficios anticipados dimanantes del estudio.

d) Velar por el cumplimiento de procedimientos que permitan asegurar la trazabilidad de las muestras de origen humano, sin perjuicio de lo dispuesto en la legislación de protección de datos de carácter personal.

e) Informar, previa evaluación del proyecto de investigación, toda investigación biomédica que implique intervenciones en seres humanos o utilización de muestras biológicas de origen humano, sin perjuicio de otros informes que deban ser emitidos. No podrá autorizarse o desarrollarse el proyecto de investigación sin el previo y preceptivo informe favorable del Comité de Ética de la Investigación.

f) Desarrollar códigos de buenas prácticas de acuerdo con los principios establecidos por el Comité de Bioética de España y gestionar los conflictos y expedientes que su incumplimiento genere.

g) Coordinar su actividad con la de comités similares de otras instituciones.

h) Velar por la confidencialidad y ejercer cuantas otras funciones les pudiera asignar la normativa de desarrollo de esta Ley.

3. Para el ejercicio de sus funciones, los Comités de Ética de la Investigación podrán requerir la información que precisen y, en particular, la que verse sobre las fuentes y cuantía de la financiación de los estudios y la distribución de los gastos.

4. Los miembros de los Comités de Ética de la Investigación deberán efectuar declaración de actividades e intereses y se abstendrán de tomar parte en las deliberaciones y en las votaciones en que tengan un interés directo o indirecto en el asunto examinado.

TÍTULO II

Investigaciones que implican procedimientos invasivos en seres humanos

CAPÍTULO I

Principios generales y requisitos de información y consentimiento

Artículo 13. Consentimiento.

La realización de una investigación sobre una persona requerirá el consentimiento expreso, específico y escrito de aquélla, o de su representante legal, de acuerdo con los principios generales enunciados en el artículo 4 de esta Ley.

Artículo 14. Principios generales.

1. La investigación en seres humanos sólo podrá llevarse a cabo en ausencia de una alternativa de eficacia comparable.

2. La investigación no deberá implicar para el ser humano riesgos y molestias desproporcionados en relación con los beneficios potenciales que se puedan obtener.

3. Sin perjuicio de lo establecido en el apartado anterior, cuando la investigación no tenga la posibilidad de producir resultados de beneficio directo para la salud del sujeto participante en la misma sólo podrá ser iniciada en el caso de que represente un riesgo y una carga mínimos

para dicho sujeto, a juicio del Comité de Ética de la Investigación que deba evaluar la investigación.

Artículo 15. Información a los sujetos participantes en la investigación.

1. Las personas a las que se solicite su participación en un proyecto de investigación recibirán previamente la necesaria información, debidamente documentada y en forma comprensible y cuando se trate de personas con discapacidad de forma adecuada a sus circunstancias.

2. La información incluirá el propósito, el plan detallado, las molestias y los posibles riesgos y beneficios de la investigación. Dicha información especificará los siguientes extremos:

a) Naturaleza, extensión y duración de los procedimientos que se vayan a utilizar, en particular los que afecten a la participación del sujeto.

b) Procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles.

c) Medidas para responder a acontecimientos adversos en lo que concierne a los sujetos que participan en la investigación.

d) Medidas para asegurar el respeto a la vida privada y a la confidencialidad de los datos personales de acuerdo con las exigencias previstas en la legislación sobre protección de datos de carácter personal.

e) Medidas para acceder, en los términos previstos en el artículo 4.5, a la información relevante para el sujeto, que surjan de la investigación o de los resultados totales.

f) Medidas para asegurar una compensación adecuada en caso de que el sujeto sufra algún daño.

g) Identidad del profesional responsable de la investigación.

h) Cualquier futuro uso potencial, incluyendo los comerciales, de los resultados de la investigación.

i) Fuente de financiación del proyecto de investigación. En el caso de que no se conozcan estos extremos existirá el compromiso explícito de completar la información cuando los datos estén disponibles.

3. En el caso de que se hubiera previsto el uso futuro o simultáneo de datos genéticos o de muestras biológicas se aplicará lo dispuesto en los capítulos II y III del título V de esta Ley.

4. Además, las personas a las que se solicite su participación en una investigación serán informadas de los derechos y salvaguardas prescritas en la Ley para su protección y, específicamente, de su derecho a rehusar el consentimiento o a retirarlo en cualquier momento sin que pueda verse afectado por tal motivo su derecho a la asistencia sanitaria.

CAPÍTULO II

Evaluación, autorización y aseguramiento del daño

Artículo 16. Evaluación y autorización.

Toda investigación biomédica que comporte algún procedimiento invasivo en el ser humano deberá ser previamente evaluada por el Comité de Ética de la Investigación correspondiente del proyecto de investigación presentado y autorizada por el órgano autonómico competente. La evaluación deberá ser previa a la autorización, favorable y debidamente motivada y tendrá

en cuenta la idoneidad científica del proyecto, su pertinencia, factibilidad y la adecuación del investigador principal y del equipo investigador.

En caso de que los resultados parciales obtenidos aconsejen una modificación del proyecto, dicha modificación requerirá un informe favorable del Comité de Ética de la Investigación y será comunicada a la autoridad autonómica competente a los efectos oportunos.

En el caso de proyectos de investigación que se realicen en varios centros se garantizará la unidad de criterio y la existencia de un informe único.

Artículo 17. Garantías de control y seguimiento.

1. La realización de la investigación deberá ajustarse en todo caso al contenido del proyecto al que se hubiera otorgado la autorización.

2. Las autoridades sanitarias tendrán en todo momento facultades inspectoras sobre la investigación, pudiendo tener acceso a las historias clínicas individuales de los sujetos del estudio, para lo que deberán guardar en todo caso su carácter confidencial.

3. La autoridad autonómica procederá, por iniciativa propia o a instancias del Comité de Ética de la Investigación, a la suspensión cautelar de la investigación autorizada en los casos en los que no se hayan observado los requisitos que establece esta Ley y sea necesaria para proteger los derechos de los ciudadanos.

Artículo 18. Compensaciones por daños y su aseguramiento.

1. Las personas que hayan sufrido daños como consecuencia de su participación en un proyecto de investigación, recibirán la compensación que corresponda, de acuerdo con lo establecido en los apartados siguientes.

2. La realización de una investigación que comporte un procedimiento invasivo en seres humanos exigirá el aseguramiento previo de los daños y perjuicios que pudieran derivarse de aquélla para la persona en la que se lleve a efecto.

3. Cuando, por cualquier circunstancia, el seguro no cubra enteramente los daños causados, el promotor de la investigación, el investigador responsable de la misma y el hospital o centro en el que se hubiere realizado responderán solidariamente de aquéllos, aunque no medie culpa, incumbiéndoles la carga de la prueba. Ni la autorización administrativa ni el informe del Comité de Ética de la Investigación les eximirán de responsabilidad.

4. Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud de la persona sujeta a la investigación, durante su realización y en el año siguiente a su terminación, se han producido como consecuencia de la investigación. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto de aquélla estará obligado a probar el daño y el nexo entre la investigación y el daño producido.

5. En los demás aspectos relativos a la responsabilidad por daños y a su aseguramiento se aplicará lo dispuesto en la legislación sobre garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

CAPÍTULO III

Situaciones específicas

Artículo 19. Investigaciones durante el embarazo y lactancia.

1. Exclusivamente podrá autorizarse una investigación en la que participe una mujer embarazada, respecto a la cual dicha investigación no vaya a producir un beneficio directo, o sobre el embrión, el feto, o el niño después de su nacimiento, si se cumplen las siguientes condiciones:

a) Que la investigación tenga el objeto de contribuir a producir unos resultados que redunden en beneficio de otras mujeres, embriones, fetos o niños.

b) Que no sea posible realizar investigaciones de eficacia comparable en mujeres que no estén embarazadas.

c) Que la investigación entrañe un riesgo y un perjuicio mínimos para la mujer y, en su caso, para el embrión, el feto o el niño.

d) Que la embarazada o los representantes legales del niño, en su caso, presten su consentimiento en los términos previstos en esta Ley.

2. Cuando la investigación se lleve a cabo en una mujer durante el periodo de lactancia, deberá tenerse especial cuidado en evitar un impacto adverso en la salud del niño.

Artículo 20. Protección de las personas que no tengan capacidad para expresar su consentimiento.

1. La investigación sobre una persona menor o incapaz de obrar, salvo que, en atención a su grado de discernimiento, la resolución judicial de incapacitación le autorizase para prestar su consentimiento a la investigación, únicamente podrá ser realizada si concurren las siguientes condiciones:

a) Que los resultados de la investigación puedan producir beneficios reales o directos para su salud.

b) Que no se pueda realizar una investigación de eficacia comparable en individuos capaces de otorgar su consentimiento.

c) Que la persona que vaya a participar en la investigación haya sido informada por escrito de sus derechos y de los límites prescritos en esta Ley y la normativa que la desarrolle para su protección, a menos que esa persona no esté en situación de recibir la información.

d) Que los representantes legales de la persona que vaya a participar en la investigación hayan prestado su consentimiento por escrito, después de haber recibido la información establecida en el artículo 15. Los representantes legales tendrán en cuenta los deseos u objeciones previamente expresados por la persona afectada. En estos casos se actuará, además, conforme a lo previsto en el apartado 1 del artículo 4 de esta Ley.

2. Cuando sea previsible que la investigación no vaya a producir resultados en beneficio directo para la salud de los sujetos referidos en el apartado 1 de este artículo, la investigación podrá ser autorizada de forma excepcional si concurren, además de los requisitos contenidos en los párrafos b), c) y d) del apartado anterior, las siguientes condiciones:

a) Que la investigación tenga el objeto de contribuir, a través de mejoras significativas en la comprensión de la enfermedad o condición del individuo, a un resultado beneficioso para otras personas de la misma edad o con la misma enfermedad o condición, en un plazo razonable.

b) Que la investigación entrañe un riesgo y una carga mínimos para el individuo participante.

c) Que la autorización de la investigación se ponga en conocimiento del Ministerio Fiscal.

Artículo 21. Investigación en personas incapaces de consentir debido a su situación clínica.

1. Para la realización de una investigación en situaciones clínicas de emergencia, en las que la persona implicada no pueda prestar su consentimiento, deberán cumplirse las siguientes condiciones específicas:

a) Que no sea posible realizar investigaciones de eficacia comparable en personas que no se encuentren en esa situación de emergencia.

b) Que en el caso de que no sea previsible que la investigación vaya a producir resultados beneficiosos para la salud del paciente, tenga el propósito de contribuir a mejorar de forma significativa la comprensión de la enfermedad o condición del paciente, con el objetivo de beneficiar a otras personas con la misma enfermedad o condición, siempre que conlleve el mínimo riesgo e incomodidad para aquél.

c) Que la autorización de la investigación se ponga en conocimiento del Ministerio Fiscal.

2. Se respetará cualquier objeción expresada previamente por el paciente que sea conocida por el médico responsable de su asistencia, por el investigador o por el
Comité de Ética de la Investigación correspondiente al centro.

3. A los efectos del apartado primero de este artículo se consideran investigaciones en situaciones de emergencia, aquéllas en las que la persona no se encuentre en condiciones de otorgar su consentimiento y, a causa de su estado y de la urgencia de la situación, sea imposible obtener a tiempo la autorización de los representantes legales del paciente o, de carecer de ellos, de las personas que convivieran con aquél.

4. Las personas que participen en una investigación en situación de emergencia o, en su caso, sus representantes legales, deberán ser informados a la mayor brevedad posible en los términos establecidos en el artículo 4 de esta Ley. Asimismo se deberá solicitar el consentimiento para continuar participando en las investigaciones, en cuanto el paciente se halle en condiciones de prestarlo.

CAPÍTULO IV

Seguridad y supervisión

Artículo 22. Prevención de riesgos.

1. Además de lo previsto en el artículo 18, se tomarán las medidas necesarias para garantizar la seguridad de la investigación y reducir los riesgos e incomodidades para los individuos participantes. Las decisiones médicas relacionadas con la salud de los sujetos participantes en la investigación corresponden al médico responsable de su asistencia.

2. El investigador responsable del proyecto deberá acreditar que los miembros que forman parte del equipo de investigación tienen la cualificación y experiencia adecuadas al ámbito de la investigación propuesta.

Artículo 23. Evaluación del estado de salud.

1. Las personas que vayan a participar en la investigación tienen el deber de facilitar los datos reales sobre su estado físico o su salud. En cualquier caso, el investigador tomará las medidas

necesarias, que incluirán, en su caso, la consulta a los médicos responsables de la asistencia de los participantes, para comprobar dichos extremos previamente a la iniciación de la investigación, con objeto de asegurar que las personas para las cuales la investigación revista especial riesgo sean excluidas de la misma.

2. Cuando la investigación implique a mujeres en edad fértil, se tendrá en cuenta el posible impacto adverso sobre un embarazo existente desconocido o posterior, así como sobre la salud del embrión, el feto o el niño.

Artículo 24. No interferencia con intervenciones clínicas necesarias.

1. La investigación no deberá retrasar o privar a los participantes de los procedimientos médicos preventivos, diagnósticos o terapéuticos que sean necesarios para su estado de salud.

2. En el caso de investigaciones asociadas con la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades, deberá asegurarse que los participantes que se asignen a los grupos de control reciban procedimientos probados de prevención, diagnóstico o tratamiento.

El investigador hará constar los extremos a los que se refiere el párrafo anterior en el protocolo del ensayo que vaya a someter a evaluación y autorización.

3. Podrá recurrirse al uso de placebo sólo si no existen métodos de eficacia probada, o cuando la retirada de estos métodos no presente un riesgo o perjuicio inaceptable para el paciente.

Artículo 25. Comprobaciones sobre el curso de la investigación.

1. El Comité de Ética de la Investigación tomará las medidas que sean oportunas con el fin de comprobar que la continuidad del proyecto está justificada a la luz de los nuevos conocimientos que se alcancen a lo largo de su ejecución. El investigador principal deberá remitir al Comité sin demora cualquier información relevante para la seguridad de los sujetos participantes.

2. El propósito de la comprobación mencionada en el apartado anterior tendrá como finalidad determinar:

a) Si es necesario interrumpir la investigación o realizar cambios en el proyecto para que pueda continuar.

b) Si los participantes en la investigación o, en su caso, sus representantes, deben ser informados sobre los acontecimientos que puedan ocurrir.

c) Si es preciso contar con un consentimiento adicional de los participantes.

3. Cualquier modificación en las condiciones autorizadas para un proyecto de investigación que se considere relevante no podrá llevarse a cabo sin el previo dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación y la aprobación de la autoridad competente.

4. Cualquier información relevante sobre la participación en la investigación será comunicada por escrito a los participantes o, en su caso, a sus representantes, a la mayor brevedad.

5. El Comité de Ética de la Investigación procederá al seguimiento del cumplimiento de lo establecido en el apartado anterior, debiendo dar cuenta de las incidencias que observe a la autoridad competente que dio la autorización para dicha investigación, con el fin de que ésta pueda adoptar las medidas que correspondan, de acuerdo con el artículo 17 de esta Ley y con

pleno respeto a lo establecido en la normativa vigente en materia de protección de datos de carácter personal.

6. El investigador responsable informará al Comité de Ética de la Investigación y a la autoridad competente que dio su conformidad a la investigación de las razones por las que decida terminar prematuramente cualquier proyecto de investigación.

CAPÍTULO V

Gestión de la información

Artículo 26. Deber de informar.

Según lo dispuesto en el artículo 4.5, si la investigación da lugar a información relevante para la salud de los participantes, debe ser puesta a su disposición, lo que se hará efectivo en el marco de la asistencia en curso o, en su defecto, prestando un asesoramiento específico.

Artículo 27. Información sobre los resultados.

1. Una vez concluida la investigación, el investigador responsable remitirá un resumen de la misma a la autoridad competente que dio la autorización y al Comité de Ética de la Investigación correspondiente.

2. Los resultados de la investigación se comunicarán a los participantes, siempre que lo soliciten.

3. Los investigadores deberán hacer públicos los resultados generales de las investigaciones una vez concluidas, atendiendo a los requisitos relativos a los datos de carácter personal a los que se refiere el artículo 5.5 de esta Ley y sin menoscabo de los correspondientes derechos de propiedad intelectual e industrial que se pudieran derivar de la investigación.

TÍTULO III

Sobre la donación y el uso de embriones y fetos humanos, de sus células, tejidos u órganos

CAPÍTULO I

Donación de embriones y fetos humanos

Artículo 28. Donación de embriones y fetos humanos.

1. Los embriones humanos que hayan perdido su capacidad de desarrollo biológico, así como los embriones o fetos humanos muertos, podrán ser donados con fines de investigación biomédica u otros fines diagnósticos, terapéuticos, farmacológicos, clínicos o quirúrgicos.

2. La interrupción del embarazo nunca tendrá como finalidad la donación y la utilización posterior de los embriones o fetos o de sus estructuras biológicas. El procedimiento y modo de la práctica de la interrupción del embarazo estarán únicamente supeditados a las exigencias y limitaciones legales y a las características y circunstancias que presente aquél.

Los profesionales integrantes del equipo médico que realice la interrupción del embarazo no intervendrán en la utilización de los embriones o de los fetos abortados ni de sus estructuras biológicas. A tal efecto, los integrantes del equipo investigador dejarán constancia por escrito de esta circunstancia, así como de la ausencia de conflicto de intereses con el equipo médico.

3. Los fetos expulsados prematura y espontáneamente serán tratados clínicamente mientras mantengan su viabilidad biológica, con el único fin de favorecer su desarrollo y autonomía vital.

4. Antes de proceder a cualquier intervención sobre embriones humanos que hayan perdido su capacidad de desarrollo biológico o sobre embriones o fetos muertos, se dejará constancia por el personal facultativo correspondiente de que se han producido tales circunstancias.

Artículo 29. Requisitos relativos a la donación.

1. Además de lo establecido en el artículo anterior, la donación de embriones o fetos humanos o de sus estructuras biológicas para las finalidades previstas en esta Ley deberá cumplir los siguientes requisitos:

a) Que el donante o donantes de los embriones o los fetos hayan otorgado previamente su consentimiento de forma expresa y por escrito. Si alguno de aquéllos fuera menor no emancipado o estuviera incapacitado, será necesario además el consentimiento de sus representantes legales.

b) Que el donante o los donantes o, en su caso, sus representantes legales, hayan sido informados por escrito, previamente a que otorguen su consentimiento, de los fines a que puede servir la donación, de las consecuencias de la misma, así como de las intervenciones que se vayan a realizar para extraer células o estructuras embriológicas o fetales, de la placenta o las envolturas, y de los riesgos que pueden derivarse de dichas intervenciones.

c) Que se haya producido la expulsión, espontánea o inducida, en la mujer gestante de dichos embriones o fetos, y no haya sido posible mantener su autonomía vital según lo previsto en el artículo 28.3.

d) Que la donación y utilización posterior nunca tenga carácter lucrativo o comercial.

2. En el caso de que hubieren fallecido las personas de las que provienen los embriones o los fetos, será necesario que no conste su oposición expresa. Si el fallecido fuera menor de edad o una persona incapacitada, la donación tendrá lugar a no ser que conste la oposición expresa de quienes ejercieran, en vida de aquéllos, su representación legal.

CAPÍTULO II

Condiciones para la investigación biomédica con embriones y fetos humanos

Artículo 30. Limitaciones a la investigación con los embriones y fetos vivos en el útero.

Exclusivamente podrán autorizarse intervenciones sobre el embrión o el feto vivos en el útero cuando tengan un propósito diagnóstico o terapéutico en su propio interés, sin perjuicio de lo previsto legalmente sobre la interrupción voluntaria del embarazo.

Artículo 31 Requisitos de utilización.

1. Las investigaciones en embriones o fetos humanos o en sus estructuras biológicas deberán cumplir los siguientes requisitos:

a) Que se trate de embriones o fetos que se encuentren en alguna de las situaciones establecidas en el apartado 1 del artículo 28 de esta Ley.

b) Que se cuente con la donación de los embriones y fetos que se vayan a utilizar en las condiciones previstas en el artículo 29 de esta Ley.

c) Que se elabore un proyecto relativo a la utilización que pretende realizarse y cuente con el informe favorable de la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos.

d) Que la autoridad autonómica o estatal correspondiente haya dado su autorización a la utilización prevista.

2. El equipo responsable del proyecto autorizado deberá comunicar el resultado del mismo al órgano que dio su autorización al proyecto presentado, así como a la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos.

TÍTULO IV

Sobre la obtención y uso de células y tejidos de origen embrionario humano y de otras células semejantes

CAPÍTULO I

Sobre la utilización de ovocitos y preembriones

Artículo 32. Donación de ovocitos y preembriones.

1. La investigación con ovocitos y preembriones deberá contar con el consentimiento de las personas de las que provengan, las cuales podrán revocarlo en cualquier momento sin que afecte a la investigación realizada.

2. La donación de ovocitos y de preembriones se regirá por lo dispuesto en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. En el caso de los ovocitos, el consentimiento de las donantes hará referencia expresa a su autorización para la utilización de la técnica o técnicas concretas que vayan a aplicarse a los ovocitos que sean objeto de la donación. A tal fin, los profesionales sanitarios responsables de la obtención de dichos ovocitos suministrarán a las donantes la información oportuna previamente a que otorguen el consentimiento, debiendo dejarse constancia escrita de todo ello.

Artículo 33. Obtención de células de origen embrionario.

1. Se prohíbe la constitución de preembriones y embriones humanos exclusivamente con fines de experimentación.

2. Se permite la utilización de cualquier técnica de obtención de células troncales humanas con fines terapéuticos o de investigación, que no comporte la creación de un preembrión o de un embrión exclusivamente con este fin, en los términos definidos en esta Ley, incluida la activación de ovocitos mediante transferencia nuclear.

CAPÍTULO II

Sobre la investigación con muestras biológicas de naturaleza embrionaria

Artículo 34. Garantías y requisitos para la investigación.

1. La investigación o experimentación con ovocitos y preembriones sobrantes procedentes de la aplicación de las técnicas de reproducción asistida, o de sus estructuras biológicas, con fines relacionados con la obtención, desarrollo y utilización de líneas celulares troncales embrionarias o con otros fines no vinculados con el desarrollo y aplicación de las técnicas de reproducción asistida, deberán realizarse de acuerdo con las condiciones establecidas en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, y cumplir los siguientes requisitos:

a) Que la investigación respete los principios éticos y el régimen jurídico aplicable, en especial lo dispuesto en esta Ley y en su normativa de desarrollo, y responda a los principios de

pertinencia, factibilidad e idoneidad, en particular del investigador principal, del equipo de investigación y de las instalaciones del centro en el que se realizará la investigación.

b) Que se fundamente en un proyecto de investigación autorizado por la autoridad estatal o autonómica competente, previo informe favorable de la Comisión de Garantías para la Donación y la Utilización de Células y Tejidos Humanos, en el supuesto de proyectos en las materias previstas en el artículo 35.

2. La autorización de los proyectos de investigación estará condicionada a que el proyecto incorpore al menos los siguientes elementos:

a) La autorización de la dirección del centro en el que se realizará la investigación, así como el informe favorable del Comité de Ética de la Investigación que le corresponda.

b) La indicación de las relaciones e intereses comunes existentes de cualquier naturaleza, o la ausencia de éstos, entre el equipo y el centro que hayan llevado a cabo cada uno de los procesos de reproducción asistida que hayan generado los preembriones o intervenido para la obtención de los ovocitos.

c) El compromiso escrito de suministrar a la autoridad pública correspondiente los datos que permitan identificar y conocer la conservación de las líneas celulares que pudieran obtenerse como consecuencia del desarrollo de la investigación.

d) El compromiso de la cesión con carácter gratuito de las líneas celulares que puedan obtenerse en el desarrollo de la investigación, para su utilización por otros investigadores.

e) En el caso de la utilización de ovocitos o preembriones, la indicación y la justificación de su número y origen y el documento de consentimiento informado firmado por los donantes o progenitores, respectivamente.

Artículo 35. Informe de la Comisión de Garantías para la Donación y la Utilización de Células y Tejidos Humanos.

1. Requerirán el informe previo favorable de la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos, los proyectos de investigación que versen en todo o en parte sobre las siguientes materias:

a) La investigación con preembriones humanos para la derivación de líneas celulares, para la investigación embriológica y para otros usos de investigación, excepto aquellos relacionados con el desarrollo y aplicación de las técnicas de reproducción asistida.

b) La investigación con células troncales embrionarias humanas.

c) La activación de ovocitos mediante transferencia nuclear para su uso con fines terapéuticos o de investigación.

d) Cualquier otra técnica que, utilizando en todo o en parte muestras biológicas de origen humano, pueda dar lugar a la obtención de células troncales.

e) La investigación con células o tejidos embrionarios obtenidos por cualquiera de los procedimientos señalados en el artículo 33.2.

f) Cualquier otra línea de investigación que incluya material celular de origen embrionario humano u otro funcionalmente semejante.

g) La investigación con líneas de células troncales embrionarias que provengan de otro país, intracomunitario o extracomunitario. Dicho origen vendrá especificado en el proyecto presentado a informe.

2. La autoridad que concedió la autorización a los proyectos de investigación mencionados en el apartado anterior, anualmente deberá dar traslado de sus resultados a la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos.

Artículo 36. Acceso a los ovocitos y a los preembriones crioconservados.

El Instituto de Salud Carlos III garantizará el acceso a los preembriones crioconservados sobrantes de las técnicas de reproducción asistida que hayan sido donados con fines de investigación. Se seguirá el mismo criterio con los ovocitos donados para la investigación.

CAPÍTULO III

Sobre la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos

Artículo 37. Creación de la Comisión.

1. Se crea la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos, como el órgano colegiado, adscrito al Instituto de Salud Carlos III, de carácter permanente y consultivo, dirigido a asesorar y orientar sobre la investigación y la experimentación con muestras biológicas de naturaleza embrionaria humana, y a contribuir a la actualización y difusión de los conocimientos científicos y técnicos en esta materia.

2. Las comisiones homólogas que se constituyan en las Comunidades Autónomas tendrán la consideración de comisiones de soporte y referencia de la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos, y colaborarán con ésta en el ejercicio de sus funciones.

Artículo 38. Funciones de la Comisión.

1. La Comisión tendrá asignadas las siguientes funciones:

a) Asegurar las garantías científicas, éticas y legales que sean exigibles en relación con las investigaciones indicadas en el artículo 35 y evaluar anualmente sus resultados.

b) Emitir, a petición de las autoridades sanitarias del Estado y de las comunidades autónomas, informes sobre la investigación biomédica con células y tejidos de origen humano embrionario y sobre sus aplicaciones clínicas en el ámbito de la medicina regenerativa.

c) Emitir informe preceptivo sobre proyectos de investigación que requieran la entrada y/o salida de material embrionario. En el caso de proyectos de investigación con líneas de células troncales embrionarias procedentes de países no pertenecientes a la Unión Europea, la Comisión sólo emitirá su informe cuando el proyecto incorpore la documentación que acredite el origen, los procedimientos y garantías en la obtención y tratamiento de las líneas de células troncales y la normativa del país de origen que regula esta materia.

2. La Comisión emitirá el informe preceptivo sobre los proyectos de investigación recibidos en el plazo máximo de tres meses. Artículo 39. Composición de la Comisión.

1. La Comisión constará de doce miembros. Todos ellos serán especialistas de reconocido prestigio en investigación en terapia celular o medicina regenerativa, en bioética y en derecho vinculado con temas biomédicos.
2. Los miembros de la Comisión actuarán en todo momento con criterios de independencia e imparcialidad.
3. Sus miembros serán nombrados por el Ministro de Sanidad y Consumo por periodos de tres años, con la siguiente distribución:
a) Seis representantes designados por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud a propuesta de las comunidades autónomas.
b) Seis representantes de la Administración General del Estado, dos por el Ministerio de Sanidad y Consumo, dos por el de Justicia y dos por el de Educación y Ciencia.
4. El Presidente de la Comisión será nombrado de entre sus miembros por el Ministro de Sanidad y Consumo.
5. El Secretario de la Comisión será un funcionario con rango de Subdirector General perteneciente al Instituto de Salud Carlos III, que actuará con voz y sin voto.
6. Los miembros de la Comisión tendrán acceso a la información precisa sobre los proyectos de investigación con células y tejidos a que hace referencia este Título, sobre el Registro Nacional de Actividad y Resultados de los Centros y Servicios de Reproducción Asistida al que se refiere la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, y sobre el Registro Nacional de Líneas Celulares.

CAPÍTULO IV

Sobre la promoción y coordinación de la investigación con células y tejidos de origen embrionario humano

Artículo 40. Promoción y coordinación.

1. La promoción y coordinación de la investigación con muestras biológicas de naturaleza embrionaria será responsabilidad del Ministerio de Sanidad y Consumo, a través del Instituto de Salud Carlos III, sin perjuicio de las competencias que puedan corresponder a las comunidades autónomas.
2. Los proyectos de investigación que deban ser informados por la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos serán remitidos a ésta por la autoridad competente, a través del Instituto de Salud Carlos III, por el procedimiento que se establezca reglamentariamente.

Artículo 41. Registro de proyectos.

El Instituto de Salud Carlos III será responsable del mantenimiento del registro de proyectos de investigación, cuyos datos se basarán en los que sean proporcionados por las autoridades competentes para autorizar los proyectos, y contará con la información actualizada sobre el registro de preembriones, ovocitos y líneas celulares disponibles en los centros de fecundación in vitro, en el Registro Nacional de Donantes y en el Banco Nacional de Líneas Celulares. Dicho registro incluirá, al menos:

a) Los datos identificativos del centro donde se realizará el proyecto y del equipo investigador responsable de su ejecución.
b) La documentación aportada por el investigador principal en el que consten los objetivos, los protocolos que se van a utilizar y los resultados esperables del proyecto.
c) El informe de la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos.
d) La certificación de la autorización para realizar la investigación otorgada por parte de la autoridad a la que corresponda darla.
e) A la finalización de la investigación autorizada, un informe de evaluación de la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos.

Artículo 42. El Banco Nacional de Líneas Celulares.

1. El Banco Nacional de Líneas Celulares tendrá una estructura en forma de red, con un nodo central encargado de la coordinación, y estará adscrito al Instituto de Salud Carlos III.
2. El Banco Nacional de Líneas Celulares promoverá la calidad y seguridad de los procedimientos sobre los que ejerza su competencia, mantendrá la confidencialidad de los datos y demás exigencias respecto de las actuaciones que lleve a cabo, de acuerdo con lo establecido en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, y en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y contemplará en sus actuaciones los principios de precaución, proporcionalidad y ausencia de lucro.
3. La Comisión Técnica del Banco Nacional de Líneas Celulares, cuya composición y funciones se determinarán por orden del Ministro de Sanidad y Consumo, velará porque el acceso a las líneas celulares para la ejecución de proyectos de investigación se realice dentro de los principios científicos, éticos y jurídicos vigentes y deberá contar con la información actualizada sobre el registro de embriones y líneas celulares disponibles en los centros de fecundación in vitro y en los bancos de líneas celulares.

Artículo 43. Utilización de líneas celulares.

La utilización de líneas celulares o de muestras biológicas que se deriven de las investigaciones a las que se refiere este título se regirá por lo establecido en esta Ley y, en su caso, en la normativa sobre ensayos clínicos y sobre utilización clínica de células y tejidos.

TÍTULO V

Análisis genéticos, muestras biológicas y biobancos

CAPÍTULO I

Disposiciones de carácter general

Artículo 44. Objeto.

Este título tiene por objeto:
1.º Establecer los requisitos que deben cumplir las instituciones y las personas que realicen los análisis genéticos y traten o almacenen datos genéticos de carácter personal y muestras biológicas.
2.º Velar por el correcto empleo de las muestras biológicas para investigación biomédica.

3.º Establecer los requisitos que deben cumplir los biobancos para su creación y funcionamiento.

4.º Asegurar la gratuidad en todo el proceso de donación, cesión, almacenaje y utilización de muestras biológicas tanto para los sujetos fuente como para los depositantes, sin perjuicio de la compensación de los costes.

Artículo 45. Principios rectores específicos.

Además de las garantías establecidas en el título I de esta Ley, se aplicarán los siguientes principios:

a) Accesibilidad y equidad: deberá garantizarse la igualdad en el acceso a los análisis genéticos sin consideraciones económicas y sin requisitos previos relativos a posibles opciones personales.

b) Protección de datos: se garantizará el derecho a la intimidad y el respeto a la voluntad del sujeto en materia de información, así como la confidencialidad de los datos genéticos de carácter personal.

c) Gratuidad: todo el proceso de donación, cesión, almacenaje y utilización de muestras biológicas tanto para los sujetos fuente como para los depositantes, deberá estar desprovisto de finalidad o ánimo de lucro. Los datos genéticos de carácter personal no podrán ser utilizados con fines comerciales.

d) Consentimiento: deberá obtenerse previamente el consentimiento escrito del sujeto fuente o en su caso de sus representantes legales para el tratamiento de muestras con fines de investigación o de datos genéticos de carácter personal.

e) Calidad de los datos: los datos obtenidos de los análisis genéticos no podrán ser tratados ni cedidos con fines distintos a los previstos en esta Ley.

CAPÍTULO II

Análisis genéticos y tratamiento de datos genéticos de carácter personal

Artículo 46. Indicación de los análisis genéticos.

En los términos previstos en el artículo 1.2, los análisis genéticos se realizarán para la identificación del estado de afectado, de no afectado o de portador de una variante genética que pueda predisponer al desarrollo de una enfermedad específica de un individuo, o condicionar su respuesta a un tratamiento concreto.

Artículo 47. Información previa a la realización de análisis genéticos con fines de investigación en el ámbito sanitario.

Sin perjuicio de lo establecido en la legislación sobre protección de datos de carácter personal, antes de que el sujeto preste el consentimiento en los términos previstos en el artículo 48, deberá recibir la siguiente información por escrito:

1.º Finalidad del análisis genético para el cual consiente.

2.º Lugar de realización del análisis y destino de la muestra biológica al término del mismo, sea aquél la disociación de los datos de identificación de la muestra, su destrucción, u otros destinos, para lo cual se solicitará el consentimiento del sujeto fuente en los términos previstos en esta Ley.

3.º Personas que tendrán acceso a los resultados de los análisis cuando aquellos no vayan a ser sometidos a procedimientos de disociación o de anonimización.
4.º Advertencia sobre la posibilidad de descubrimientos inesperados y su posible trascendencia para el sujeto, así como sobre la facultad de este de tomar una posición en relación con recibir su comunicación.
5.º Advertencia de la implicación que puede tener para sus familiares la información que se llegue a obtener y la conveniencia de que él mismo, en su caso, transmita dicha información a aquéllos.
6.º Compromiso de suministrar consejo genético, una vez obtenidos y evaluados los resultados del análisis.

Artículo 48. Consentimiento.

1. Será preciso el consentimiento expreso y específico por escrito para la realización de un análisis genético.
2. En el ámbito sanitario se podrán obtener y analizar muestras de personas fallecidas siempre que pueda resultar de interés para la protección de la salud, salvo que el fallecido lo hubiese prohibido expresamente en vida y así se acredite. A tal fin serán consultados los documentos de instrucciones previas y, en su defecto, el criterio de los familiares más próximos del fallecido. El acceso de los familiares biológicos a la información derivada del análisis genético del fallecido se limitará a los datos genéticos pertinentes para la protección de la salud de aquéllos.
3. Para acceder a un cribado genético será preciso el consentimiento explícito y por escrito del interesado. El Comité de Ética de la Investigación determinará los supuestos en los que el consentimiento podrá expresarse verbalmente. En todo caso, cuando el cribado incluya enfermedades no tratables o los beneficios sean escasos o inciertos, el consentimiento se obtendrá siempre por escrito.
4. La realización de análisis genéticos sobre preembriones in vivo y sobre embriones y fetos en el útero requerirá el consentimiento escrito de la mujer gestante.
El análisis genético de un preembrión in vitro no transferido se regirá por lo establecido en la Ley sobre técnicas de reproducción humana asistida.

Artículo 49. Derecho a la información y derecho a no ser informado.

1. El sujeto fuente será informado de los datos genéticos de carácter personal que se obtengan del análisis genético según los términos en que manifestó su voluntad, sin perjuicio del derecho de acceso reconocido en la legislación sobre protección de datos de carácter personal, que podrá suponer la revocación de la previa manifestación de voluntad libre otorgada.
2. Cuando el sujeto fuente haya ejercido el derecho a no ser informado de los resultados de un análisis genético sólo se suministrará la información que sea necesaria para el seguimiento del tratamiento prescrito por el médico y aceptado por el paciente. Cuando esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para la salud de sus familiares biológicos, se podrá informar a los afectados o a su representante legalmente autorizado. En todo caso, la comunicación se limitará exclusivamente a los datos necesarios para estas finalidades.

Artículo 50. Acceso a los datos genéticos por personal sanitario.

1. Los profesionales sanitarios del centro o establecimiento donde se conserve la historia clínica del paciente tendrán acceso a los datos que consten en la misma en tanto sea pertinente para la asistencia que presten al paciente, sin perjuicio de los deberes de reserva y confidencialidad a los que estarán sometidos.
2. Los datos genéticos de carácter personal sólo podrán ser utilizados con fines epidemiológicos, de salud pública, de investigación o de docencia cuando el sujeto interesado haya prestado expresamente su consentimiento, o cuando dichos datos hayan sido previamente anonimizados.
3. En casos excepcionales y de interés sanitario general, la autoridad competente, previo informe favorable de la autoridad en materia de protección de datos, podrá autorizar la utilización de datos genéticos codificados, siempre asegurando que no puedan relacionarse o asociarse con el sujeto fuente por parte de terceros.

Artículo 51. Deber de confidencialidad y derecho a la protección de los datos genéticos.

1. El personal que acceda a los datos genéticos en el ejercicio de sus funciones quedará sujeto al deber de secreto de forma permanente. Sólo con el consentimiento expreso y escrito de la persona de quien proceden se podrán revelar a terceros datos genéticos de carácter personal.
Si no es posible publicar los resultados de una investigación sin identificar a los sujetos fuente, tales resultados sólo podrán ser publicados con su consentimiento.
2. En el caso de análisis genéticos a varios miembros de una familia los resultados se archivarán y comunicarán a cada uno de ellos de forma individualizada. En el caso de personas incapacitadas o menores se informará a sus tutores o representantes legales.

Artículo 52. Conservación de los datos.

1. Los datos genéticos de carácter personal se conservarán durante un período mínimo de cinco años desde la fecha en que fueron obtenidos, transcurrido el cual el interesado podrá solicitar su cancelación.
2. Si no mediase solicitud del interesado, los datos se conservarán durante el plazo que sea necesario para preservar la salud de la persona de quien proceden o de terceros relacionados con ella.
3. Fuera de estos supuestos, los datos únicamente podrán conservarse, con fines de investigación, de forma anonimizada, sin que sea posible la identificación del sujeto fuente.

Artículo 53. Análisis genéticos en preembriones, embriones o fetos.

Los resultados de los análisis genéticos realizados en material embrionario o fetal estarán sometidos a los principios de protección de datos y de confidencialidad establecidos en esta Ley. El mismo criterio regirá en relación con cualquier otra muestra biológica que pueda contener información genética de la persona que aportó su propio material biológico para la obtención de aquél.

Artículo 54. Cribado genético.

1. Los cribados genéticos estarán dirigidos a detectar una enfermedad o riesgo grave para la salud en el individuo participante o en su descendencia, con la finalidad de tratar precozmente la enfermedad u ofrecer el acceso a medidas preventivas.

2. Las autoridades sanitarias determinarán, basándose en criterios objetivos, la pertinencia del cribado genético en atención a las enfermedades a prevenir o tratar. Velarán, asimismo, por que se garantice el acceso universal y equitativo de la población para la cual está indicado el cribado, por la organización y planificación del programa, así como por la calidad de las pruebas de cribado, de las pruebas diagnósticas de segundo nivel y de las prestaciones preventivas y terapéuticas que se ofrezcan.

3. Para la realización del cribado se tendrán en cuenta los aspectos psico-sociales y su integración en el sistema sanitario. Asimismo, el programa específico de cribado de que se trate será evaluado por el comité de ética del centro donde se realice.

4. Se establecerán los procedimientos apropiados para el seguimiento y evaluación continuada del programa.

5. La participación en un cribado genético se ofrecerá a todos los miembros de la población a la que va dirigido, para lo cual será preciso el consentimiento por escrito previo de cada sujeto afectado en los términos previstos en los artículos 4 y 48.3.

6. La información previa a dicho consentimiento se hará por escrito y se referirá a:

a) Las características y objetivos que se persiguen con el cribado.

b) La naturaleza voluntaria de la participación.

c) La validez y fiabilidad de las pruebas de cribado y de las pruebas diagnósticas de segundo nivel.

d) La posibilidad de obtener falsos positivos y, en consecuencia, la necesidad de confirmar o descartar el diagnóstico.

e) Los períodos de tiempo que transcurrirán entre las distintas etapas del proceso del cribado.

f) Las posibilidades existentes de tratamiento y prevención de la enfermedad una vez diagnosticada.

g) Las incomodidades, riesgos y acontecimientos adversos que podrán derivarse del proceso diagnóstico, incluyendo los asociados a la toma de muestras y a las medidas terapéuticas o preventivas que ofrezca el programa.

7. Será de aplicación a las pruebas empleadas con ocasión de los cribados genéticos el régimen establecido por esta Ley para los análisis genéticos.

Artículo 55. Consejo genético.

1. Cuando se lleve a cabo un análisis genético con fines sanitarios será preciso garantizar al interesado un asesoramiento genético apropiado, en la forma en que reglamentariamente se determine, respetando en todo caso el criterio de la persona interesada.

2. El profesional que realice o coordine el consejo genético deberá ofrecer una información y un asesoramiento adecuados, relativos tanto a la trascendencia del diagnóstico genético resultante, como a las posibles alternativas por las que podrá optar el sujeto a la vista de aquél.

Artículo 56. Requisitos de calidad.

Todo el proceso de consejo genético y de práctica de análisis genéticos con fines sanitarios deberá ser realizado por personal cualificado y deberá llevarse a cabo en centros acreditados que reúnan los requisitos de calidad que reglamentariamente se establezcan al efecto.

Artículo 57. Acreditación de centros de análisis genéticos.

La autoridad autonómica o estatal competente acreditará los centros, públicos o privados, que puedan realizar análisis genéticos y que, en todo caso, habrán de cumplir lo dispuesto en los artículos 46 a 57 de esta Ley.

CAPÍTULO III

Utilización de muestras biológicas humanas con fines de investigación biomédica

Artículo 58. Obtención de las muestras.

1. La obtención de muestras biológicas con fines de investigación biomédica podrá realizarse únicamente cuando se haya obtenido previamente el consentimiento escrito del sujeto fuente y previa información de las consecuencias y los riesgos que pueda suponer tal obtención para su salud. Dicho consentimiento será revocable.

2. El consentimiento del sujeto fuente será siempre necesario cuando se pretendan utilizar con fines de investigación biomédica muestras biológicas que hayan sido obtenidas con una finalidad distinta, se proceda o no a su anonimización. No obstante lo anterior, de forma excepcional podrán tratarse muestras codificadas o identificadas con fines de investigación biomédica sin el consentimiento del sujeto fuente, cuando la obtención de dicho consentimiento no sea posible o represente un esfuerzo no razonable en el sentido del artículo 3.i) de esta Ley. En estos casos se exigirá el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación correspondiente, el cual deberá tener en cuenta, como mínimo, los siguientes requisitos:

a) Que se trate de una investigación de interés general.

b) Que la investigación se lleve a cabo por la misma institución que solicitó el consentimiento para la obtención de las muestras.

c) Que la investigación sea menos efectiva o no sea posible sin los datos identificativos del sujeto fuente.

d) Que no conste una objeción expresa del mismo.

e) Que se garantice la confidencialidad de los datos de carácter personal.

3. Sin perjuicio de lo establecido en el artículo 7, podrá fijarse una compensación económica por las molestias físicas, los gastos y otros inconvenientes que puedan derivarse de la toma de la muestra.

4. Cuando, por razones de salud, el sujeto fuente o su familia lo necesiten podrán hacer uso de las muestras, siempre que estén disponibles y no se encuentren anonimizadas.

5. La obtención de muestras biológicas de menores de edad y personas incapacitadas con fines de investigación biomédica, estará sometida a las siguientes condiciones:

a) Que se adopten las medidas necesarias para garantizar que el riesgo de la intervención sea mínimo para el sujeto fuente.

b) Que de la investigación se puedan obtener conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla.

c) Que estos conocimientos no puedan ser obtenidos de otro modo.

d) Que se cuente con la autorización por parte de los representantes legales del menor o de la persona incapacitada o que, en su caso, existan garantías sobre el correcto consentimiento de los sujetos fuente.

6. En los estudios de diversidad genética se respetarán siempre las tradiciones locales y étnicas, evitando en todo caso prácticas de estigmatización y discriminación.

Artículo 59. Información previa a la utilización de la muestra biológica.

1. Sin perjuicio de lo previsto en la legislación sobre protección de datos de carácter personal, y en particular, en el artículo 45 de esta Ley, antes de emitir el consentimiento para la utilización de una muestra biológica con fines de investigación biomédica que no vaya a ser sometida a un proceso de anonimización, el sujeto fuente recibirá la siguiente información por escrito:

a) Finalidad de la investigación o línea de investigación para la cual consiente.

b) Beneficios esperados.

c) Posibles inconvenientes vinculados con la donación y obtención de la muestra, incluida la posibilidad de ser contactado con posterioridad con el fin de recabar nuevos datos u obtener otras muestras.

d) Identidad del responsable de la investigación.

e) Derecho de revocación del consentimiento y sus efectos, incluida la posibilidad de la destrucción o de la anonimización de la muestra y de que tales efectos no se extenderán a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo.

f) Lugar de realización del análisis y destino de la muestra al término de la investigación: disociación, destrucción, u otras investigaciones, y que en su caso, comportará a su vez el cumplimiento de los requerimientos previstos en esta Ley. En el caso de que estos extremos no se conozcan en el momento, se establecerá el compromiso de informar sobre ello en cuanto se conozca.

g) Derecho a conocer los datos genéticos que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas.

h) Garantía de confidencialidad de la información obtenida, indicando la identidad de las personas que tendrán acceso a los datos de carácter personal del sujeto fuente.

i) Advertencia sobre la posibilidad de que se obtenga información relativa a su salud derivada de los análisis genéticos que se realicen sobre su muestra biológica, así como sobre su facultad de tomar una posición en relación con su comunicación.

j) Advertencia de la implicación de la información que se pudiera obtener para sus familiares y la conveniencia de que él mismo, en su caso, transmita dicha información a aquéllos.

k) Indicación de la posibilidad de ponerse en contacto con él/ella, para lo que podrá solicitársele información sobre el modo de hacerlo.

2. En el caso de utilización de muestras que vayan a ser anonimizadas, el sujeto fuente recibirá la información contenida en los apartados a), b), c) y d) de este artículo.

Artículo 60. Consentimiento sobre la utilización de la muestra biológica.

1. El consentimiento sobre la utilización de la muestra biológica se otorgará, bien en el acto de obtención de la muestra, bien con posterioridad, de forma específica para una investigación concreta.
2. El consentimiento específico podrá prever el empleo de la muestra para otras líneas de investigación relacionadas con la inicialmente propuesta, incluidas las realizadas por terceros. Si no fuera este el caso, se solicitará al sujeto fuente que otorgue, si lo estima procedente, un nuevo consentimiento.
3. El consentimiento podrá ser revocado, totalmente o para determinados fines, en cualquier momento. Cuando la revocación se refiera a cualquier uso de la muestra, se procederá a su inmediata destrucción, sin perjuicio de la conservación de los datos resultantes de las investigaciones que se hubiesen realizado con carácter previo.

Artículo 61. Conservación y destrucción de las muestras.

1. En el caso de que la muestra sea conservada, el sujeto fuente será informado por escrito de las condiciones de conservación, objetivos, usos futuros, cesión a terceros y condiciones para poder retirarlas o pedir su destrucción. No obstante, las muestras biológicas utilizadas en investigación biomédica se conservarán únicamente en tanto sean necesarias para los fines que justificaron su recogida, salvo que el sujeto fuente haya otorgado su consentimiento explícito para otros usos posteriores.
2. Lo indicado en el apartado anterior se entiende aplicable en tanto los datos de identificación de la muestra no hayan sido sometidos a su anonimización de conformidad con lo previsto en esta Ley.

Artículo 62. Informe del Comité de Ética de la Investigación.

Será preciso, en todo caso, el informe favorable del Comité de Ética de la Investigación correspondiente al centro para la obtención y utilización de muestras biológicas para investigación biomédica y para estudios de biodiversidad, en particular cuando se haya previsto la utilización de muestras biológicas procedentes de personas fallecidas o cuando se pretenda la incorporación de una muestra biológica a una línea de investigación no relacionada con aquella para la que se obtuvo inicialmente consentimiento.

CAPÍTULO IV

Biobancos

Artículo 63. Interés científico.

La autorización de la creación de un biobanco requerirá que su organización, objetivos y medios disponibles justifiquen su interés biomédico.

Artículo 64. Autorización.

1. Será competencia del Ministro de Sanidad y Consumo la creación de bancos nacionales de muestras biológicas que se estimen convenientes en razón del interés general.
2. Para la constitución de otros biobancos será precisa la autorización de la autoridad competente de la Comunidad Autónoma correspondiente.

Artículo 65. Titularidad.

1. La persona física o jurídica, pública o privada, que ostente la titularidad de un biobanco será el responsable del mismo.
2. Si se produjera el cambio de titularidad de la persona responsable del biobanco, o la modificación o ampliación de los objetivos de aquél, se comunicará tal circunstancia a la autoridad competente, que, en su caso, otorgará una nueva autorización.

Artículo 66. Organización del biobanco.

1. El biobanco deberá contar con un director científico, un responsable del fichero y estará adscrito a sendos comités externos, uno científico y otro de ética, respectivamente, que asistirán al director del biobanco en sus funciones.
2. El director del biobanco tendrá las siguientes obligaciones:
a) Velar por el cumplimiento de la legislación vigente. b) Mantener un registro de actividades del biobanco.
c) Garantizar la calidad, la seguridad y la trazabilidad de los datos y muestras biológicas almacenadas y de los procedimientos asociados al funcionamiento del biobanco.
d) Elaborar un informe anual de actividades, que pondrán a disposición de la autoridad que dio la autorización para creación del biobanco.
e) Atender las consultas o reclamaciones que puedan dirigirse al biobanco.
f) Elaborar el documento de buena práctica del biobanco.
g) Elaborar la memoria descriptiva que recoja las características de las colecciones, los criterios de inclusión y los propósitos para los cuales se constituye la colección, la forma en que se ha reunido la colección histórica, y la información que puede asociarse a las muestras.
3. El responsable del fichero atenderá las solicitudes de ejercicio de los derechos de acceso, rectificación, cancelación u oposición formuladas por los sujetos fuente, de conformidad con lo dispuesto en la normativa vigente sobre protección de datos de carácter personal.

Artículo 67. Registro Nacional de Biobancos.

1. Una vez constituido el biobanco según el procedimiento anterior, la autoridad competente procederá a su registro en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica, bajo la dependencia del Instituto de Salud Carlos III. Previamente habrán de inscribirse en la Agencia Española de Protección de Datos, de conformidad con la legislación vigente. Los datos de este Registro se basarán en los que sean proporcionados por las autoridades competentes para autorizar los biobancos.
2. Cualquier persona o establecimiento público o privado que tengan una o más colecciones ordenadas de muestras o material biológico humano procedentes de personas identificadas o identificables, deberán inscribirlas, asimismo, en el Registro Nacional de Biobancos.
Dicho requisito será independiente de su inscripción en los registros de otras instituciones debido a su especial naturaleza o finalidad.
3. El Ministerio de Sanidad y Consumo certificará la naturaleza y alcance de la colección una vez inscrita.
4. No estarán sometidas a la indicada inscripción las colecciones mantenidas por personas físicas para usos exclusivamente personales, ni las muestras, aunque estén ordenadas como

colección, que se hayan obtenido para la realización de los análisis pertinentes con fines diagnósticos y, en su caso, de tratamiento del sujeto fuente, y que no se mantengan almacenados durante un período de tiempo superior al cumplimiento de estos objetivos.

Artículo 68. Inspecciones y medidas de control.

La autoridad competente llevará a cabo inspecciones periódicas para garantizar que los biobancos cumplen las condiciones de instalación, organización y funcionamiento con las que fueron autorizados.

Artículo 69. Obtención y cesión de muestras.

1. La obtención de muestras se realizará de acuerdo con lo previsto en el capítulo III de este título.

2. Las muestras almacenadas en el biobanco serán cedidas a título gratuito a terceros que las precisen con fines de investigación biomédica. Sólo se cederán muestras para las solicitudes que procedan de proyectos de investigación que han sido científicamente aprobados. La solicitud contendrá información acerca del proyecto a desarrollar, compromiso explícito del centro solicitante y/o de los investigadores que participen en el proyecto de no utilizar el material solicitado para un uso diferente del señalado en el mismo. Llevará el visto bueno de los comités científico y ético del banco.

3. Podrán repercutirse con la cesión de cada muestra los costes de obtención, mantenimiento, manipulación, envío y otros gastos de similar naturaleza relacionados con las muestras. En cualquier caso la cantidad de muestra cedida será la mínima necesaria para la realización del proyecto.

4. La obtención, transporte, almacenamiento, manipulación y envío de muestras se hará en condiciones de bioseguridad, de conformidad con la legislación aplicable.

5. La denegación total o parcial por el biobanco de la entrega de las muestras que se le soliciten con fines de investigación biomédica requerirá una decisión motivada de la persona responsable, para lo que tendrá a la vista los informes previos respectivos del director científico y de los comités científico y ético que se mencionan en el artículo 66.1.

6. La cesión de muestras podrá ir acompañada de la información clínica asociada, en cuyo caso los datos estarán protegidos según lo dispuesto en la Ley de Autonomía del Paciente y la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal.

Artículo 70. Derechos de los sujetos fuente.

1. Será de aplicación para las muestras biológicas depositadas en biobancos lo dispuesto en los artículos del capítulo III del presente título relativos a la obtención, información previa, consentimiento, confidencialidad, cesión, conservación de datos y muestras, acceso a los datos y derecho a no ser informado.

2. No obstante lo establecido en el apartado anterior, las muestras biológicas que se incorporen a los biobancos podrán utilizarse para cualquier investigación biomédica, en los términos que prescribe esta Ley, siempre que el sujeto fuente o, en su caso, sus representantes legales hayan prestado su consentimiento en estos términos.

Artículo 71. Clausura o cierre del biobanco.

1. La autoridad competente podrá decidir, de oficio o a instancia de parte y mediante resolución motivada, la clausura o el cierre del biobanco en los casos en los que no se cumplan los requisitos sobre su creación, organización y funcionamiento establecidos en esta Ley, o cuando su titular manifieste la voluntad de no continuar con su actividad.
2. En dicha resolución se indicará, asimismo, el destino de las muestras almacenadas en el biobanco que vaya a ser clausurado o cerrado.

TÍTULO VI

Infracciones, sanciones y compensaciones por daños

Artículo 72. Disposiciones generales.

1. Las infracciones que establece esta Ley relativas a la obtención y uso de células y tejidos de origen humano, a la utilización de procedimientos invasivos en la investigación biomédica, así como a los datos genéticos de carácter personal, serán objeto de las sanciones administrativas correspondientes, previa instrucción del oportuno expediente, sin perjuicio de las responsabilidades civiles, penales o de otro orden que puedan concurrir.
2. La potestad sancionadora regulada en esta Ley se ejercerá, en lo no previsto en la misma, de conformidad con lo dispuesto en la Ley 30/1992, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, en la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad y en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
3. Cuando, a juicio de la Administración, la infracción pudiera ser constitutiva de delito o falta, el órgano administrativo dará traslado al Ministerio Fiscal, absteniéndose aquél de proseguir el procedimiento sancionador mientras la autoridad judicial no se haya pronunciado. La sanción penal excluirá la imposición de sanción administrativa cuando aquélla se imponga por los mismos hechos y en función de los mismos intereses públicos protegidos, si bien deberán exigirse las demás responsabilidades que se deduzcan de otros hechos o infracciones concurrentes. De no haberse estimado la existencia de delito o falta, la administración continuará el expediente sancionador tomando como base, en su caso, los hechos que los tribunales hayan considerado probados.
4. Las medidas administrativas que hubieran sido adoptadas para salvaguardar el derecho a la protección de la salud y la seguridad de las personas se mantendrán en tanto la autoridad judicial se pronuncie sobre las mismas.
5. Las infracciones muy graves prescribirán a los tres años; las graves, a los dos años, y las leves, a los seis meses. Las sanciones impuestas por faltas muy graves prescribirán a los tres años; las impuestas por faltas graves, a los dosaños, y las impuestas por faltas leves, al año.

Artículo 73. Responsabilidades.

1. De las diferentes infracciones será responsable su autor.
2. Cuando el cumplimiento de las obligaciones previstas en esta Ley corresponda a varias personas conjuntamente, responderán de forma solidaria de conformidad con lo dispuesto en el artículo 130.3 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común. La misma norma será

aplicable a los directores de los centros o servicios por el incumplimiento de las referidas obligaciones por parte de los profesionales biomédicos dependientes de aquéllos.

Artículo 74. Infracciones.

1. Las infracciones se calificarán como leves, graves, o muy graves, atendiendo a la lesividad del hecho, a la cuantía del eventual beneficio obtenido, a la alteración sanitaria y social producida y a su grado de intencionalidad.

2. Además de las contempladas en la Ley General de Sanidad, la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal, la Ley sobre técnicas de reproducción humana asistida, la Ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de documentación clínica y en aquellas otras normas establecidas por las comunidades autónomas, a los efectos de esta Ley se consideran como infracciones leves, graves y muy graves, las siguientes:

A) Son infracciones leves:

Las que comporten el incumplimiento de cualquier obligación o la vulneración de cualquier prohibición establecidas en esta Ley, siempre que en razón de los criterios contemplados en este artículo no proceda su calificación como infracciones graves o muy graves.

B) Son infracciones graves:

a) La inobservancia de las prescripciones, condiciones, requisitos y autorizaciones previas que se establecen en esta Ley para el funcionamiento de los registros previstos en esta Ley.

b) La omisión de datos, consentimientos y referencias exigidas por esta Ley.

c) La ausencia de suministro de datos a la autoridad sanitaria que corresponda para el funcionamiento de los registros previstos en esta Ley, de los datos correspondientes.

d) La ruptura de las condiciones de confidencialidad de los datos de los donantes establecidas en esta Ley.

e) El incumplimiento de la gratuidad de la donación de preembriones, embriones y fetos, en los términos establecidos en la Ley.

f) El incumplimiento de las normas y garantías establecidas para el traslado de células y tejidos de origen embrionario humano entre países.

C) Son infracciones muy graves:

a) La realización de cualquier intervención dirigida a la introducción de una modificación en el genoma de la descendencia.

b) Mantener el desarrollo in vitro de los preembriones más allá del límite de 14 días siguientes a la fecundación del ovocito, descontando de ese tiempo el que pudieran haber estado crioconservados.

c) Mantener embriones o fetos vivos fuera del útero con cualquier fin distinto a la procreación.

d) La extracción de células o tejidos de embriones o fetos en desarrollo, de la placenta o de sus envolturas con fines que no sean diagnósticos o terapéuticos en el propio interés de aquellos, salvo en los casos previstos en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida.

e) El incumplimiento de lo dispuesto en el artículo 33.

f) La producción de híbridos interespecíficos que utilicen material genético humano, a salvo de lo previsto en la Ley sobre técnicas de reproducción humana asistida.
g) La inobservancia de las prescripciones, condiciones, requisitos o autorizaciones previas que se establecen en esta Ley para la obtención y uso de células y tejidos de origen embrionario humano u otro funcionalmente semejante.

Artículo 75. Sanciones.

1. Las infracciones leves contra lo previsto en esta Ley serán sancionadas con multa de hasta 600 euros, las graves con multa desde 601 euros hasta 10.000 euros, y las muy graves desde 10.001 euros hasta 1.000.000 de euros.
2. La cuantía de la sanción que se imponga, dentro de los límites indicados, se graduará teniendo en cuenta el riesgo generado, la repercusión social de la infracción, el beneficio que haya reportado al infractor la conducta sancionada y la previa comisión de una o más infracciones contra esta Ley.
3. En todo caso, cuando la cuantía de la multa resulte inferior al beneficio obtenido por la comisión de la infracción, la sanción será aumentada hasta el doble del importe en que se haya beneficiado el infractor.
4. Si un mismo hecho fuera constitutivo de dos o más infracciones tipificadas en ésta u otras Leyes, se tomará en consideración únicamente aquélla que comporte la mayor sanción.
5. Las cuantías de las multas serán revisadas y actualizadas periódicamente por el Gobierno, teniendo en cuenta la variación de los índices de precios al consumo.
6. Sin perjuicio de las sanciones previstas en este artículo, las infracciones graves o muy graves llevarán aparejadas la revocación de la autorización concedida para la investigación o actividad de que se trate. Asimismo, en casos especialmente graves podrá acordarse la exclusión de autorización de cualquiera de las actividades reguladas en esta Ley por un período de uno a cinco años. Para la imposición de esta medida se tendrán en cuenta el riesgo generado, la repercusión social de la infracción, el beneficio que haya reportado al infractor la conducta sancionada y la previa comisión de una o más infracciones contra esta Ley.

Artículo 76.

Los órganos competentes ejercerán las funciones de control e inspección, de oficio o a instancia de parte, así como la instrucción y resolución de expedientes sancionadores.

TÍTULO VII

El Comité de Bioética de España

Artículo 77. Naturaleza del Comité.

Se crea el Comité de Bioética de España, como órgano colegiado, independiente y de carácter consultivo, sobre materias relacionadas con las implicaciones éticas y sociales de la Biomedicina y Ciencias de la Salud. Estará adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo, que designará su sede.

Artículo 78. Funciones.

1. Son funciones del Comité de Bioética de España:

a) Emitir informes, propuestas y recomendaciones para los poderes públicos de ámbito estatal y autonómico en asuntos con implicaciones éticas relevantes.
b) Emitir informes, propuestas y recomendaciones sobre materias relacionadas con las implicaciones éticas y sociales de la Biomedicina y Ciencias de la Salud que el Comité considere relevantes.
c) Establecer los principios generales para la elaboración de códigos de buenas prácticas de investigación científica, que serán desarrollados por los Comités de Ética de la Investigación.
d) Representar a España en los foros y organismos supranacionales e internacionales implicados en la Bioética.
e) Elaborar una memoria anual de actividades.
f) Cualesquiera otras que les encomiende la normativa de desarrollo de esta Ley.
2. Los informes, propuestas, recomendaciones y demás documentos elaborados por el Comité de Bioética de España podrán ser publicados para general conocimiento y difusión, con pleno respeto a los derechos fundamentales constitucionalmente reconocidos.
3. El Comité de Bioética de España colaborará con otros comités estatales y autonómicos que tengan funciones asesoras sobre las implicaciones éticas y sociales de la Biomedicina y Ciencias de la Salud y fomentará la comunicación entre ellos, sin perjuicio de sus competencias respectivas.

Artículo 79. Composición y designación de sus miembros.

1. El Comité estará constituido por un número máximo de doce miembros, elegidos entre personas acreditadamente cualificadas del mundo científico, jurídico y bioético. En su composición deberá procurarse la presencia equilibrada de las distintas disciplinas implicadas en las reflexiones bioéticas.
2. Los miembros del Comité serán nombrados por el Ministro de Sanidad y Consumo, de la forma siguiente:
a) Seis miembros, a propuesta de las comunidades autónomas, según lo acordado a tal efecto en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.
b) Seis miembros propuestos por la Administración General del Estado en la proporción siguiente:
1.º Uno por el Ministerio de Justicia.
2.º Uno por el Ministerio de Educación y Ciencia.
3.º Uno por el Ministerio de Industria, Turismo y
Comercio.
4.º Tres por el Ministerio de Sanidad y Consumo.
3. El Presidente del Comité será nombrado de entre
sus miembros por el Ministro de Sanidad y Consumo.
4. El Secretario del Comité será un funcionario con rango de Subdirector General perteneciente al Instituto de Salud Carlos III, que actuará con voz y sin voto.

Artículo 80. Duración del mandato y ejercicio del cargo.

1. Los miembros del Comité tendrán un mandato de cuatro años renovables por una sola vez, salvo que sustituyan, antes de la expiración del plazo, a otro miembro previamente designado, en cuyo caso su mandato lo será por el tiempo que reste hasta completar cuatro años contados desde el nombramiento del miembro originario, sin perjuicio de la posibilidad de renovación.
2. La renovación de los miembros se realizará por mitades cada dos años, salvo la primera, que será por sorteo.
3. Los miembros del Comité cesarán por las causas siguientes:
a) Expiración de su mandato.
b) Renuncia, que surtirá efectos por la mera notificación al Ministro de Sanidad y Consumo.
c) Separación acordada por el Ministro de Sanidad y Consumo, previa audiencia del interesado, por incapacidad permanente para el ejercicio de su función, incumplimiento grave de sus obligaciones, incompatibilidad sobrevenida o procesamiento por delito doloso. A estos efectos, el auto de apertura del juicio oral se asimilará al auto de procesamiento.
4. Los miembros del Comité actuarán con independencia de las autoridades que los propusieron o nombraron y no podrán pertenecer a los órganos de gobierno de la Administración del Estado, comunidades autónomas o corporaciones locales, así como a las Cortes Generales o Asambleas Legislativas de las Comunidades Autónomas.

Artículo 81. Funcionamiento.

1. El Comité funcionará en Pleno y en Comisión Permanente. La composición y funciones de ambos órganos se determinarán reglamentariamente.
2. El funcionamiento del Pleno y de la Comisión Permanente se desarrollará en un reglamento interno, que aprobará el propio Comité en Pleno.
3. En dicho Reglamento se incluirán, al menos, los siguientes aspectos:
a) Frecuencia de sus reuniones, que como mínimo serán trimestrales.
b) Procedimientos deliberativos y de toma de decisiones.
c) Extensión y límites del deber de confidencialidad de sus miembros.
d) Independencia de los miembros y conflictos de intereses.
e) Procedimiento de elección del Presidente.

TÍTULO VIII

Promoción y coordinación de la investigación biomédica en el Sistema Nacional de Salud

Artículo 82. Iniciativa Sectorial de Investigación en Salud.

1. En la elaboración de la Iniciativa Sectorial de Investigación en Salud, integrada en el Plan de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica, el Ministerio de Sanidad y Consumo tendrá en cuenta las propuestas presentadas por las comunidades autónomas para el establecimiento de las áreas prioritarias, de acuerdo a las necesidades de salud de la población y a los objetivos de mejora en los servicios sanitarios y de salud pública. En el ejercicio de sus competencias, las comunidades autónomas podrán establecer sus propios planes de investigación biomédica y dispondrán, a través de la Iniciativa Sectorial de Investigación en Salud, de un marco de referencia estatal para la mejor utilización de los

recursos existentes y la adaptación estratégica de la investigación a los planes nacionales de actuación sanitaria.

2. En la elaboración de la Iniciativa Sectorial de Investigación en Salud se tendrán en cuenta los recursos humanos, materiales y presupuestarios necesarios para asegurar la financiación regular de la promoción y el desarrollo de la investigación científica y técnica de calidad en biomedicina.

Artículo 83. Fomento de la actividad investigadora del Sistema Nacional de Salud.

1. Las actividades de investigación habrán de ser fomentadas en todo el sistema sanitario como elemento fundamental para el progreso del mismo.

2. El Instituto de Salud Carlos III contribuirá a la vertebración de la investigación en el Sistema Nacional de Salud en los términos previstos en el artículo 48 de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud, y fomentará y coordinará la investigación en biomedicina mediante la realización de investigación básica y aplicada, el impulso de la investigación epidemiológica y en salud pública, acreditación y prospectiva científica y técnica, control sanitario, asesoramiento científico-técnico y formación y educación sanitaria en biomedicina.

3. En el ámbito de la regulación sobre investigación recogida en el capítulo IV de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud, el Ministerio de Sanidad y Consumo y las comunidades autónomas fomentarán la intervención de los hospitales como núcleos vertebradores de la investigación en forma cooperativa y de red. En las redes de investigación podrán participar los centros de atención primaria.

4. En la ejecución de la investigación biomédica y en ciencias de la salud del Sistema Nacional de Salud podrán participar organismos públicos de investigación dependientes de la Administración General del Estado y de las comunidades autónomas, sean o no pertenecientes al Sistema Nacional de Salud, universidades y empresas e instituciones de carácter público o privadas sin ánimo de lucro que realicen actividades de investigación y desarrollo tecnológico.

Los programas incluidos en la investigación biomédica podrán ser ejecutados asimismo en colaboración con instituciones extranjeras de carácter internacional.

5. Los organismos, empresas e instituciones a las que se refiere el apartado anterior, podrán contratar para colaborar en la ejecución de las actividades de investigación y desarrollo tecnológico correspondientes a la Iniciativa Sectorial en Investigación, personal científico, expertos en desarrollo tecnológico y otros especialistas relacionados con actividades de I+D, en las condiciones establecidas en el artículo 17 de la Ley 13/1986, de 14 de abril, de Fomento y Coordinación General de la Investigación Científica y Técnica.

Artículo 84. Fomento y coordinación de la formación investigadora del personal del Sistema Nacional de Salud.

1. Las Administraciones públicas apoyarán la formación en el ámbito de la investigación biomédica mediante el desarrollo de las medidas que se señalan en esta Ley, la ejecución de programas de becas y ayudas y la mejora de sus condiciones de trabajo.

2. El Consejo Nacional de Especialidades en Ciencias de la Salud promoverá la investigación y la innovación tecnológica y metodológica en la formación sanitaria especializada.

Artículo 85. Carrera investigadora en los centros del Sistema Nacional de Salud.

1. Las Administraciones públicas fomentarán, en el marco de la planificación de sus recursos humanos, la incorporación a los servicios de salud de personal investigador en régimen estatutario. En el supuesto de centros acogidos a las nuevas formas de gestión del Sistema Nacional de Salud de la Ley 15/1997, de 25 de abril, la incorporación de personal investigador se realizará en el régimen jurídico que corresponda. En ambos supuestos dicha incorporación se realizará a través de los procedimientos legalmente establecidos.

2. Los centros del Sistema Nacional de Salud podrán contratar personal laboral temporal dedicado a actividades de investigación con arreglo a las siguientes condiciones:

a) Investigadores en formación, que serán licenciados o ingenieros una vez obtenido el Diploma de Estudios Avanzados o documento administrativo que lo sustituya de acuerdo con la nueva estructura de enseñanzas adaptada al Espacio Europeo de Educación Superior, por un periodo máximo de dos años, que deberán ser los siguientes a la obtención de dicho diploma, de conformidad con el Real Decreto 63/2006, de 27 de enero, por el que se aprueba el estatuto del personal investigador en formación.

b) Investigadores en perfeccionamiento, que serán doctores o especialistas que han superado la formación sanitaria especializada y que serán contratados para tareas de investigación en las condiciones previstas en el artículo 17.1.b) de la Ley de coordinación general de la investigación científica y técnica.

3. La selección y contratación de dicho personal deberá someterse a los principios de pública concurrencia, mérito y capacidad y de evaluación científica independiente propios de la comunidad científica.

4. Las actividades realizadas de acuerdo con lo dispuesto en el apartado 2 de este artículo, se incluirán en los baremos de méritos para la obtención de plazas de personal facultativo en las instituciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud. Asimismo se tendrán en cuenta en la promoción profesional de los profesionales del Sistema Nacional de Salud que desarrollan actividad asistencial.

5. Las Administraciones públicas, en el ámbito de sus competencias, podrán incluir la actividad investigadora como parte del sistema de reconocimiento del desarrollo profesional del personal estatutario, de acuerdo con

lo previsto en el artículo 37 de la Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias.

6. En el ámbito de los respectivos servicios de salud se arbitrarán las medidas necesarias para facilitar la compatibilidad de la actividad asistencial y la científica en las profesiones sanitarias, de conformidad con la Ley 53/1984, de 26 de diciembre, de Incompatibilidades del personal al servicio de las Administraciones públicas.

Artículo 86. Movilidad del personal investigador.

1. Se fomentará la movilidad y el intercambio de investigadores vinculados a la investigación en salud de distintos centros en el marco nacional y del espacio europeo de investigación y de los acuerdos de cooperación recíproca con otros Estados. Los funcionarios pertenecientes a cuerpos o escalas de investigación podrán ser autorizados a realizar labores relacionadas con la investigación científica y tecnológica fuera del ámbito orgánico al que estén adscritos, mediante los mecanismos de movilidad previstos en la normativa de función pública.
2. Siempre que una empresa de base tecnológica sea creada a partir de patentes o de resultados generados por proyectos de investigación financiados total o parcialmente con fondos públicos y realizados en centros de investigación, los funcionarios o personal estatutario que fundamente su participación en los mencionados proyectos, podrán solicitar la autorización para incorporarse a dicha empresa, mediante una excedencia temporal. El Gobierno regulará las condiciones y el procedimiento para la concesión de dicha excedencia que, en todo caso, sólo podrá concederse por un límite máximo de cinco años. Durante este período, los excedentes tendrán derecho a la reserva del puesto de trabajo y a su cómputo a efectos de antigüedad. Si con anterioridad al último mes previo a la finalización del período por el que se hubiera concedido la excedencia el funcionario o personal estatutario no solicitara el reingreso al servicio activo, será declarado de oficio en situación de excedencia voluntaria por interés particular.

Artículo 87. Adscripción temporal de especialistas.

El Ministerio de Sanidad y Consumo, previa autorización del organismo correspondiente, podrá adscribir con carácter temporal, a tiempo completo o parcial, personal científico, expertos en investigación clínica y desarrollo tecnológico, que presten servicios en departamentos ministeriales, comunidades autónomas, universidades, organismos públicos de investigación y entidades públicas. Dicha adscripción se articulará de conformidad con la normativa del régimen jurídico del personal funcionario o laboral que le sea aplicable, en cada caso. La adscripción a tiempo parcial del personal mencionado anteriormente será compatible con el desempeño, igualmente en régimen de prestación a tiempo parcial, del puesto de trabajo que viniera ocupando. También podrán contratar, por tiempo no superior a la duración de la Iniciativa Sectorial de Investigación en Salud, a cualquier tipo de personal no adscrito al sector público, conforme a lo establecido en el artículo 15.1, párrafo a), del Estatuto de los Trabajadores, y de conformidad con lo dispuesto en las correspondientes Ofertas de Empleo Público.

Artículo 88. Institutos y redes de investigación.

El Sistema Nacional de Salud colaborará con otras instituciones y organizaciones implicadas en la investigación para la utilización conjunta de infraestructuras científicas y el desarrollo de proyectos de investigación. A tal efecto, se promoverá la configuración de institutos de investigación biomédica en el seno de los centros del Sistema Nacional de Salud mediante la asociación de grupos de investigación. A los efectos de la participación en las convocatorias del Ministerio de Sanidad y Consumo, la capacidad investigadora de dichos institutos podrá ser certificada por el propio Ministerio de Sanidad y Consumo, a propuesta del Instituto de Salud

Carlos III o de las comunidades autónomas, por el procedimiento que se establezca reglamentariamente. De acuerdo con lo previsto en el artículo 42.2 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de Administrativo Común, el plazo de resolución y notificación en el procedimiento de certificación a que se refiere este artículo será de doce meses.

Artículo 89. Cooperación entre los sectores público y privado.

1. Con el fin de incrementar la implicación del sector privado en la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud, se establecerán procedimientos de participación de entidades privadas que desarrollen actividades de investigación o de desarrollo tecnológico en la ejecución de las acciones de investigación del Sistema Nacional de Salud.

2. Para el cumplimiento del objetivo del apartado primero los centros del Sistema Nacional de Salud, las instituciones y organismos públicos de investigación biomédica y en ciencias de la salud y las universidades podrán celebrar convenios con entidades privadas que realicen actividades de investigación científica y desarrollo tecnológico. En estos convenios se podrá establecer la posibilidad de que el personal de estas entidades privadas participe en la ejecución de programas o proyectos de investigación del Sistema Nacional de Salud. En ningún caso, esta participación generará derecho al acceso a la función pública o al servicio de la Administración pública mediante una vinculación laboral o de otro tipo.

3. Las Administraciones públicas promoverán entornos propicios para el desarrollo de iniciativas privadas y fomentarán la creación de nuevas oportunidades empresariales que surjan del propio Sistema Nacional de Salud, incluida la constitución de sociedades de capital-riesgo orientadas a la inversión en investigación biomédica.

4. Asimismo, se adoptarán medidas que contribuyan a favorecer los adecuados retornos al Sistema Nacional de Salud, en atención a las inversiones realizadas en el ámbito de la investigación biomédica.

Artículo 90. Financiación.

1. Para la financiación de las actuaciones mencionadas en los artículos anteriores cuya gestión corresponda al Ministerio de Sanidad y Consumo se utilizarán los instrumentos de financiación previstos en el Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica.

Dicha financiación irá a cargo de las partidas presupuestarias de este Ministerio, sin perjuicio de los acuerdos de cofinanciación existentes o que se establezcan en el futuro con entidades públicas y privadas.

2. La financiación de las actuaciones mencionadas en el artículo anterior que gestione el Ministerio de Sanidad y Consumo se adecuará a lo previsto en el Plan Nacional de I+D+i, incluso cuando los fondos provengan de tarifas fijadas legalmente, y con cargo a partidas presupuestarias del citado departamento ministerial, sin perjuicio de la existencia de acuerdos de cofinanciación con entidades públicas o privadas.

Disposición adicional primera. Utilización de células tejidos humanos con fines terapéuticos.

La utilización con fines terapéuticos de cualquier material biológico de origen humano a los que hace referencia esta Ley, se regirá, según corresponda por la Ley 30/1979, de 27 de octubre,

sobre extracción y trasplante de órganos, la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, y demás disposiciones que las desarrollen, sin perjuicio de lo previsto en el Título II de esta Ley en aquellos supuestos en que resulte de aplicación.

Disposición adicional segunda. Fomento de la investigación biomédica por el Instituto de Salud Carlos III.

Uno. Medio instrumental.

1. El Instituto de Salud Carlos III tendrá la consideración de medio propio instrumental y servicio técnico de la Administración General del Estado y de sus organismos y entidades de derecho público, en las materias que constituyen sus fines, y realizará los trabajos, servicios, estudios, proyectos, asistencias técnicas, obras y cuantas actuaciones le encomienden dichos organismos en la forma establecida en la presente disposición.

2. El importe a pagar por los trabajos, servicios, estudios, proyectos y demás actuaciones realizadas por medio del Instituto de Salud Carlos III se determinará aplicando a las unidades ejecutadas las tarifas que hayan sido fijadas, en función del coste del servicio, por resolución del Ministro de Sanidad y Consumo a propuesta de la Dirección del Instituto de Salud Carlos III. La compensación que proceda en los casos en los que no exista tarifa se establecerá asimismo por resolución del Ministro de Sanidad y Consumo.

3. En los supuestos previstos en el artículo 17.1 de la Ley de Fomento y Coordinación General de la Investigación Científica y Técnica, no será exigible la clasificación como contratista del Instituto de Salud Carlos III para ser adjudicatario de contratos con las Administraciones públicas.

Dos. Centros propios de investigación.

El Instituto de Salud Carlos III promoverá la investigación en áreas temáticas prioritarias mediante la constitución de unidades de investigación con la forma jurídica de fundación o cualquier otra adecuada a la naturaleza de las funciones que vayan a realizar. Estas unidades tendrán el carácter de centros propios de dicho Instituto. Las aportaciones financieras otorgadas globalmente a dichos centros para su funcionamiento no se entenderán incluidas en el ámbito de aplicación de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones.

Tres. Centros virtuales de investigación en forma de red.

El Instituto de Salud Carlos III establecerá los mecanismos para que las redes a las que se refiere el artículo 51 de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, que superen los criterios de calidad e idoneidad, tras ser evaluadas convenientemente, puedan convertirse en centros virtuales de investigación en forma de red, con personalidad jurídica propia.

Disposición adicional tercera. Formación de postgrado en Salud en el marco del Espacio Europeo de Educación Superior.

La Escuela Nacional de Sanidad podrá impartir cursos de postgrado en Salud en el Marco del Espacio Europeo de Educación Superior.

Disposición transitoria primera. Comisión de Seguimiento y Control de la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos.

Entretanto se crea la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos prevista en el artículo 37 y siguientes de esta Ley, asumirá sus funciones previstas en el artículo 38, velando por el cumplimiento de las garantías y requisitos establecidos en el artículo 34 y 35 de esta norma legal, la Comisión de Seguimiento y Control de la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos a la que se refiere el Real Decreto 2132/2004, de 29 de octubre, por el que se establecen los requisitos y procedimientos para solicitar el desarrollo de proyectos de investigación con células troncales obtenidas de preembriones sobrantes.

Disposición transitoria segunda. Muestras almacenadas con anterioridad.

Las muestras biológicas obtenidas con anterioridad a la entrada en vigor de esta Ley podrán ser tratadas con fines de investigación biomédica cuando el sujeto fuente haya dado su consentimiento o cuando las muestras hayan sido previamente anonimizadas. No obstante, podrán tratarse muestras codificadas o identificadas con fines de investigación biomédica sin el consentimiento del sujeto fuente, cuando la obtención de dicho consentimiento represente un esfuerzo no razonable en el sentido que se indica en el párrafo i) del artículo 3 de esta Ley, o no sea posible porque el sujeto fuente hubiera fallecido o fuera ilocalizable. En estos casos se exigirá el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación correspondiente, el cual deberá tener en cuenta, como mínimo, los siguientes requisitos:

a) Que se trate de una investigación de interés general.

b) Que la investigación sea menos efectiva o no sea posible sin los datos identificativos del sujeto fuente.

c) Que no conste una objeción expresa del mismo.

d) Que se garantice la confidencialidad de los datos de carácter personal.

Disposición transitoria tercera. Comités Éticos de Investigación Clínica.

Los Comités Éticos de Investigación Clínica dejarán de existir a partir del momento en que se constituyan los Comités de Ética de la Investigación. Hasta que dichos Comités se constituyan, los Comités Éticos de Investigación Clínica que estén en funcionamiento en los centros que realicen investigación biomédica, podrán asumir las competencias de aquéllos.

Disposición derogatoria única. Derogación normativa.

Queda derogada la Ley 42/1988, de 28 de diciembre, de donación y utilización de embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos, y cuantas disposiciones que, cualquiera que sea su rango, sean contrarias a lo establecido en esta Ley. Asimismo, quedan derogados los apartados 5 y 6 del artículo 45, y los artículos 46, 47 y 50 de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud; el título VII y los capítulos II y III del título VI de la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad; la disposición adicional segunda de la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida; y los artículos 10 y 11 del Estatuto del Centro Nacional de Trasplantes y Medicina Regenerativa, aprobado por Real Decreto 176/2004, de 30 de enero.

Disposición final primera. Título competencial.

Esta Ley se aprueba al amparo del artículo 149.1.15.ª y 16.ª de la Constitución Española, que atribuye al Estado la competencia exclusiva en materia de fomento y coordinación general de la investigación científica y técnica y en materia de bases y coordinación general de la sanidad.

El Estado y las comunidades autónomas adoptarán, en el ámbito de sus respectivas competencias, las medidas necesarias para garantizar la efectividad de esta Ley.

Disposición final segunda. Aplicación supletoria.

En lo no previsto en esta Ley serán de aplicación la Ley 41/2002, de 14 noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, siempre que no sea incompatible con los principios de esta Ley, y la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal

Disposición final tercera. Desarrollo reglamentario.

Se faculta al Gobierno para dictar cuantas disposiciones resulten necesarias para el desarrollo y ejecución de esta Ley, y en particular para establecer:

a) Las normas de intercambio y circulación, interna, intracomunitaria y extracomunitaria, de material biológico de origen humano con fines de investigación.

b) Los requisitos básicos de acreditación y autorización de los centros, servicios y equipos biomédicos relativos a la obtención y utilización de cualquier material biológico de origen humano con fines de investigación biomédica.

c) El funcionamiento y desarrollo de la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos, que sustituirá a la vigente Comisión de Seguimiento y Control de Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos.

d) El funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica, el cual estará adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo.

Disposición final cuarta.

El punto 2 de la letra A) del anexo de la Ley 14/2006, de 26 de mayo, de técnicas de reproducción humana asistida, queda redactado en los siguientes términos:

«2. Fecundación in Vitro e inyección intracitoplásmica de espermatozoides con gametos propios o de donante y con transferencia de preembriones.»

Disposición final quinta. Entrada en vigor.

La presente Ley entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado»

ANEXO III: DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MEDICA MUNDIAL

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

A. INTRODUCCIÓN

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.
2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.
3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Etica Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".
5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están subrepresentadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.
6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.
7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.
8. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.
9. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.
10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares

internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

B. PRINCIPIOS PARA TODA INVESTIGACION MÉDICA

11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.
12. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.
13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.
14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiadas.
15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave**.** No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.
16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman

parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

20. Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

21. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.

22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir informaciones adecuadas acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.
26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.
27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.
28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.
29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.
30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público..En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los

informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MÉDICA

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.
32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:
- El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.
- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.
33. Al final de la investigación**,** todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.
34. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.
35. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.