

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 341

PRINCIPIOS APLICABLES AL ESTUDIO PRECLINICO DE LA INOCUIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

Informe

	Página
1. Introducción	3
2. Consideraciones generales	4
3. Estudios bioquímicos	7
4. Estudios farmacológicos y toxicológicos	12
5. Relación entre los estudios en animales y los estudios en el hombre	20
6. Conclusiones	22

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1966

**GRUPO CIENTIFICO SOBRE LOS PRINCIPIOS APLICABLES
AL ESTUDIO PRECLINICO DE LA INOCUIDAD DE LOS MEDICAMENTOS**

Ginebra, 21-26 de marzo de 1966

*Miembros : **

- Dr. J. J. Burns, Director of Research, Burroughs Wellcome & Co. Tuckahoe, N.Y., Estados Unidos de América (*Relator*)
- Dr. A. Cerletti, Director de Investigaciones, Sandoz Ltd., Basilea, Suiza
- Dr. J. R. Fouts, Professor of Pharmacology, College of Medicine, University of Iowa, Estados Unidos de América
- Dr. B. N. Halpern, Professeur au Collège de France, Chaire de Médecine expérimentale, Paris, Francia (*Presidente*)
- Dr. W. Koll, Dr. fil., Profesor de Farmacología, Instituto Max Planck de Medicina Experimental, Göttingen, Alemania (*Vicepresidente*)
- Dr. A. J. Lehman, Dr. fil., Director, Division of Pharmacology, Bureau of Scientific Research, Food and Drug Administration, Washington, Estados Unidos de América
- Dr. M. D. Maškovskij, Profesor de Farmacología, Instituto Central de Investigaciones sobre Química Farmacéutica, Moscú, URSS
- Dr. G. E. Paget, Director of Research, Smith Kline & French Laboratories Ltd., Welwyn Garden City, Hertfordshire, Inglaterra
- Dr. A. Wilson, Professor of Pharmacology and General Therapeutics, University of Liverpool, Inglaterra (*Relator*)

Secretaría :

- Dr. H. Halbach, Dr. med., Dr. Ing., Jefe del Servicio de Farmacología y Toxicología, OMS (*Secretaría*)
- Dr. J. Jacob, Professeur de Pharmacologie, Chef du Service de Pharmacologie et de Toxicologie, Institut Pasteur, Paris, Francia (*Consultor*)
- Dr. P. N. Magee, Toxicology Research Unit, Medical Research Council Laboratories, Carshalton, Surrey, Inglaterra (*Consultor*)

* No pudieron asistir a la reunión : el Dr. K. H. Beyer Jr., Ph. D., Vice-President for Research, Merck Sharp & Dohme, West Point, Pennsylvania, Estados Unidos de América, y el Dr. A. C. Frazer, Professor and Head of Department of Pharmacology and Medical Biochemistry, The University of Birmingham, Inglaterra

© Organización Mundial de la Salud, 1966

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Ello no obstante, los organismos gubernamentales, las sociedades culturales y científicas y las asociaciones profesionales pueden reproducir ilustraciones, datos o extractos de esas publicaciones sin necesidad de pedir autorización a la Organización Mundial de la Salud.

Las entidades interesadas en reproducir o traducir íntegramente alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la División de Servicios de Edición y de Documentación, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

PRINTED IN SWITZERLAND

PRINCIPIOS APLICABLES AL ESTUDIO PRECLINICO DE LA INOCUIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

Informe de un Grupo Científico de la OMS

El Grupo Científico de la OMS sobre los Principios Aplicables al Estudio Preclínico de la Inocuidad de los Medicamentos se reunió en Ginebra del 21 al 26 de marzo de 1966. Abrió la reunión, en nombre del Director General, el Dr. P. M. Kaul, Subdirector General, quien expuso en líneas generales el mandato del Grupo, cuya reunión es parte del programa de la OMS para fomentar la inocuidad de los medicamentos.

El Comité eligió Presidente al Dr. B. N. Halpern, Vicepresidente al Dr. W. Koll, y Relatores a los Drs. J. J. Burns y A. Wilson.

1. INTRODUCCION

Los órganos directivos de la OMS y su Comité Consultivo de Investigaciones Médicas han estudiado, con el asesoramiento de grupos científicos, los medios de que dispone la Organización para promover la inocuidad del empleo terapéutico de los medicamentos. Como resultado de esa labor la Asamblea Mundial de la Salud¹ ha decidido, entre otras cosas, que bajo la dirección de la OMS se formulen principios y normas susceptibles de aceptación general para evaluar la inocuidad y la eficacia de los medicamentos. El simposio de la OMS sobre Toxicología de los Medicamentos,² considerando improcedente el establecimiento y la prescripción de reglas rígidas que especificaran con detalle las pruebas que habrían de realizarse, recomendó que, con ayuda de las autoridades científicas competentes, se formularan normas para la evaluación toxicológica y farmacológica de la inocuidad y la eficacia de las preparaciones farmacéuticas.

¹ Véase la resolución WHO17.39 (*Act. of. Org. mund. Salud*, 1964, 135, 17).

² *Simposio sobre Toxicología de los Medicamentos*, 1964, Copenhague, Oficina Regional de la OMS para Europa (documento multicopiado; hay un número limitado de ejemplares a la disposición de las personas que se interesen oficial o profesionalmente por esta cuestión).

Por el momento, todo lo que parece posible y deseable es llegar a un acuerdo sobre los principios fundamentales aplicables al ensayo de medicamentos para determinar la inocuidad de su empleo terapéutico; en efecto, son muy pocas las probabilidades de aceptación general de unas normas que, por su naturaleza, han de ser específicas, detalladas y de aplicación rigurosa.

Al formular los principios aplicables a los ensayos preclínicos de la inocuidad de los medicamentos, el Grupo ha tenido en cuenta el informe de una precedente reunión de expertos de la OMS sobre los principios fundamentales del estudio preclínico sobre inocuidad. El Grupo desea hacer constar la gran utilidad que han tenido para él los trabajos de esa reunión y expresa su agradecimiento a los miembros que participaron en ella.¹

2. CONSIDERACIONES GENERALES

La cuestión de la inocuidad de los medicamentos es objeto de una preocupación general que no ha dejado de aumentar en estos últimos años. Por eso la OMS ha convocado varios grupos de expertos encargados de estudiar el problema y de formular, cuando es posible, recomendaciones para mejorar la inocuidad de los medicamentos nuevos. Es esencial advertir, sin embargo, que en esta esfera la inocuidad absoluta es imposible. La administración al hombre de sustancias biológicamente activas va necesariamente acompañada de cierto riesgo que no puede eludirse aunque el medicamento se someta a un estudio científico sumamente completo y minucioso antes de su introducción en el mercado.

Toda situación que pueda suponer un peligro para el individuo o la colectividad, y concretamente la introducción en el mercado de medicamentos nuevos, debe evaluarse teniendo en cuenta las ventajas y los inconvenientes. En otras palabras, se trata de encontrar un equilibrio entre las propiedades terapéuticas de los medicamentos y los posibles riesgos revelados por los estudios preliminares que se examinan en el presente informe. Los efectos terapéuticos que se buscan con el medicamento deben considerarse desde dos puntos de vista. Lo primero y principal es que los estudios de laboratorio sobre la eficacia del medicamento demuestren que el producto presenta un interés terapéutico real y suficiente para justificar su ensayo en el hombre. En segundo lugar, es importante también precisar la finalidad de la aplicación, pues si en el tratamiento de una enfermedad

¹ Dr. B. B. Brodie (Estados Unidos de América), Profesor F. Brücke (Austria), Profesor J. Cheymol (Francia), Dr. L. Dettli (Suiza), Profesor A. C. Frazer (Reino Unido), Profesor B. N. Halpern (Francia), Profesor J. Jacob (Francia), Dr. A. J. Lehman (Estados Unidos de América), Dr. J. T. Litchfield (Estados Unidos de América), Dr. P. N. Magee (Reino Unido), Dr. G. E. Paget (Reino Unido), Profesor H. Raškova (Checoslovaquia) y Profesor H. Remmer (Alemania).

grave se puede aceptar un riesgo de toxicidad, en el caso de una enfermedad relativamente benigna, o que pueda tratarse con preparaciones más inocuas, ese mismo riesgo excluye el ensayo del medicamento en el hombre. Una vez formulados estos principios generales, el presente informe sólo mencionará los efectos terapéuticos en la medida en que presenten un interés directo para la preparación de ensayos eficaces en animales o para una mejor interpretación de sus resultados.

La mejor garantía de seguridad es encomendar el examen de los medicamentos nuevos a personas con experiencia en farmacología y toxicología. De nada servirá, probablemente, cuanto se haga para aumentar esa garantía mediante un plan rígido de ensayos. En efecto, es preciso que los problemas toxicológicos planteados por un nuevo medicamento sean abordados con la inteligencia y la libertad que exige cualquier investigación científica y no deben verse limitados por recomendaciones oficiales de ningún género.

Al examinar los problemas planteados por la evaluación de la inocuidad de un medicamento el Grupo ha podido establecer ciertas divisiones basadas en los métodos y en las disciplinas que entran en juego. Las diversas secciones del presente informe corresponden a esa clasificación. Abre cada sección una exposición general de los problemas. El Grupo estima que es en esa exposición general donde aporta su contribución más valiosa, sobre todo cuando indica en qué sentido debe orientarse la evaluación de la inocuidad de los medicamentos. Cada sección contiene, como resumen de esas consideraciones generales, una serie de « recomendaciones » que pueden servir de base para la planificación racional de los estudios preclínicos sobre inocuidad, y de estímulo para el mejoramiento de los métodos y procedimientos. Bajo el epígrafe « Métodos reconocidos » se exponen en líneas generales los métodos actualmente en uso¹ y que pueden considerarse

¹ Estos métodos se describen en las siguientes publicaciones :

Association of the British Pharmaceutical Industry (1964) *First Report of the Expert Committee on Drug Toxicity, 24 July 1963*, Londres.

Deutsche Pharmakologische Gesellschaft (1963), Mitteilung des Vorstandes der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft und der Kommission zur Aufstellung von Richtlinien für die Prüfung neuer Arzneimittel. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.*, **245**, 20-31.

Division of Pharmacology, US Food and Drug Administration (1959) *Appraisal of the safety of chemicals in foods, drugs and cosmetics*, Association of Food and Drug Officials of the United States, Baltimore, Md.

Société européenne pour l'Étude de la Toxicité des Médicaments (1965). *Étude de la toxicité d'un médicament avant son emploi chez l'homme — Principes fondamentaux*, Amsterdam, Excerpta Medica Foundation.

Food and Drug Directorate (1965) *Guide for completing preclinical submissions on investigational drugs*, Ottawa, Département de la Santé nationale et du bien-être social.

Interpharma (1964) *Recommandations relatives à l'étude pharmacologique et toxicologique des nouveaux médicaments chez l'animal*, Bâle.

Office intercantonal de contrôle des médicaments (1964) *Directives de l'OICM concernant les documents requis pour de nouvelles substances actives (du 7 janvier 1963)*. En : *Rapport de gestion 1963*, Berne, pp. 7-8.

útiles. Esos métodos deberán interpretarse a la luz de las precedentes consideraciones generales.

Muchos efectos farmacodinámicos son análogos en el animal y en el hombre ; por ello, los estudios en animales ofrecen una utilidad relativamente grande como medio de predicción de esos efectos. Son muchos también los efectos tóxicos que pueden preverse a partir de observaciones en animales ; ahora bien, en el estado actual de los conocimientos hay algunos efectos tóxicos importantes que los estudios con animales no pueden prever, y esa es su principal limitación. No obstante, gracias al aumento constante, aunque lento, de los conocimientos, va mejorando la utilidad de la experimentación animal y de otros estudios fundamentales como medio de predecir los efectos tóxicos en el hombre. No hay que escatimar esfuerzos para precisar las diferencias y las analogías de las reacciones toxicológicas en las diversas especies.

Cuando se estudia un nuevo medicamento conviene determinar, de preferencia cuantitativamente, todos los efectos biológicos observados en los animales tratados y, cuando sea posible, definir esos efectos en términos bioquímicos, fisiológicos, etc. Esta labor exige una estrecha coordinación de los estudios farmacológicos, toxicológicos y bioquímicos. El presente informe concede particular importancia a los estudios bioquímicos de la absorción, la distribución y el metabolismo de los medicamentos. Los estudios de esta índole son particularmente útiles para la elección racional de las especies que han de utilizarse.

Hay también muchos otros sectores donde las nuevas técnicas y las nuevas ideas han de influir en los próximos años sobre las modalidades del estudio de la toxicidad de los medicamentos. Así, la histopatología se verá completada por la histoquímica, y, probablemente, muchos problemas que hoy día escapan al estudio morfológico quedarán aclarados gracias a la extensión de las aplicaciones de la microscopía electrónica.

En las diversas secciones del presente informe se pone de manifiesto la necesidad de emprender en muchos sectores nuevas investigaciones, sobre todo en lo que respecta a la elección de especies animales para los ensayos de toxicidad. Es poco probable que una misma especie se preste siempre a todos los tipos de investigación. Actualmente, es necesario ampliar los estudios sobre la forma en que pueden reaccionar a los medicamentos las especies poco utilizadas en los ensayos de toxicidad ; conviene, en particular, fomentar las investigaciones sobre los primates, aunque los conocimientos actuales son insuficientes para poder formular recomendaciones precisas sobre la utilización de estos animales.

El presente informe no aborda ninguno de los problemas relacionados con la determinación de la inocuidad y la eficacia de los medicamentos por medio de ensayos clínicos en gran escala, ni tampoco los problemas que plantean los medicamentos cuyo uso está ya muy extendido. El Grupo ha considerado oportuno, sin embargo, examinar el caso de la administra-

ción de un medicamento al hombre por primera vez ; es de señalar a este respecto que los resultados de esos primeros ensayos son sumamente útiles para organizar nuevos estudios del medicamento en el laboratorio antes de proceder a ensayos clínicos en gran escala. Aunque esos estudios preliminares pueden abarcar también la eficacia, muchos de los datos obtenidos en esa fase pueden considerarse como parte de la evaluación pre-clínica de la inocuidad del medicamento. En la evaluación de los datos experimentales hay que tener siempre presente el fin último, que es la administración del medicamento al hombre.

Ciertos puntos importantes han sido excluidos por completo del presente informe, o bien sólo se tratan brevemente : por ejemplo, la acción de los medicamentos sobre el feto, los efectos genéticos, los efectos carcinogénicos, la dependencia (toxicomanía) y todo el problema de la sensibilización. En algunos casos, los problemas han sido ya tratados, o lo serán en breve, por otros grupos de expertos de la OMS ; en otros casos, la necesidad de investigaciones más detenidas es tan apremiante y los conocimientos actuales tan insuficientes que el Grupo no podía proceder a un examen útil de la cuestión.

Se han propuesto numerosas definiciones del término « medicamento » ; es autor de una de ellas el Grupo de Estudio de la OMS sobre Uso de las Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas ;¹ pero la definición de ese Grupo tenía principalmente por objeto facilitar el estudio de los problemas farmacéuticos y jurídicos. A los efectos del presente informe, se considera preferible la definición siguiente :

« Se entiende por medicamento cualquier sustancia o producto utilizado, o destinado a ser utilizado, para modificar o explorar un sistema fisiológico o un estado patológico en beneficio del individuo que lo recibe. »

También se ha utilizado mucho en el presente informe el término « medicamento nuevo », a sabiendas de la significación jurídica o del sentido que puede tener en los reglamentos de algunos países. Conviene advertir que dicho término sólo se aplica aquí a los medicamentos que todavía no han sido objeto de un estudio clínico detenido.

3. ESTUDIOS BIOQUIMICOS

Los estudios bioquímicos de que se trata en esta sección comprenden la absorción, la distribución, la excreción y el metabolismo del medicamento. El conocimiento de estos factores, que determinan la acción del medica-

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1957, 138, 15.

mento, es de una importancia capital para la adecuada evaluación de su toxicidad.

Los experimentos sobre los medicamentos nuevos consisten normalmente en administrar a animales dosis únicas por diversas vías y en medir las concentraciones del medicamento en los humores y los tejidos. Estos estudios tienen por objeto evaluar la velocidad y el grado de absorción, la velocidad de desaparición del producto en el organismo y en los humores, la eliminación renal y la localización en los tejidos. En muchos casos, las relaciones lineales simples pueden proporcionar estimaciones de estos y otros parámetros.

Se ha confirmado el valor de los estudios cuantitativos de este tipo. La información así obtenida facilita la extrapolación al hombre de las observaciones hechas en los animales, permite identificar los productos metabólicos con efectos terapéuticos o tóxicos y ofrece una base racional para la determinación de la posología.

3.1 Métodos

Los estudios de que aquí se trata exigen el empleo de métodos para la dosificación del medicamento en los humores y los tejidos. La mayor parte de los medicamentos pueden dosificarse con ayuda de un número relativamente pequeño de procedimientos: espectrofluorescencia, reacciones químicas, absorción de rayos ultravioletas y formación de complejos con colorantes. En el caso de algunos medicamentos puede ser necesario el empleo de técnicas de localización isotópica.

La especificidad del método adoptado debe ser conocida y puede determinarse por diversas técnicas: cromatografía en fase gaseosa, en capa delgada o en papel, distribución a contracorriente, etc. En algunos casos, la aplicación de métodos poco específicos puede ser útil durante el estudio preliminar de un medicamento nuevo.

3.2 Absorción, distribución y excreción

Es indispensable cerciorarse de que el medicamento, administrado por la vía prevista para el estudio de la toxicidad, es absorbido por los animales de la especie elegida para ese estudio. En algunos casos, el grado de absorción podrá calcularse cómodamente comparando las concentraciones sanguíneas después de la administración por vía oral y parenteral o determinando la cantidad de medicamento en las heces. El grado y la velocidad de absorción de un medicamento dependen de varios factores, especialmente de la partición lípidos/agua, del estado físico en que se administra el medicamento, de la solubilidad de éste en las secreciones orgánicas con las que entra en contacto y de la irrigación sanguínea en la región de absorción.

Todo medicamento se distribuye en los humores y los tejidos según un esquema particular que puede variar en función del tiempo y de la dosis. La aptitud de los medicamentos para penetrar en las células, atravesar membranas y franquear ciertas barreras, por ejemplo, la barrera hematoencefálica o la placenta, es variable. Otro punto que puede tener gran importancia toxicológica es el enlace del medicamento con proteínas u otras macromoléculas en la sangre o en los tejidos. Los medicamentos pueden competir entre sí o con las secreciones orgánicas por un mismo lugar de enlace en una proteína. Así, la administración de un medicamento puede entorpecer el enlace de una secreción orgánica como la bilirrubina, o provocar la liberación de algún otro medicamento fijado sobre una proteína que se vuelve entonces activo y capaz de producir efectos tóxicos. Existen también entre las especies animales, diferencias cualitativas y cuantitativas de enlace con las proteínas, diferencias que pueden explicar las variaciones de ciertos efectos farmacológicos o toxicológicos cuando se estudian distintas especies de animales.

Conviene determinar la relación entre la actividad general de un medicamento y su concentración en el plasma. La ausencia de tal relación indicaría la necesidad de averiguar, por ejemplo, si la actividad se debe a un metabolito o si el medicamento ejerce un efecto persistente como consecuencia de un enlace irreversible con componentes tisulares.

Es muy importante conocer la vía de eliminación de un medicamento. El medicamento puede eliminarse sin ninguna alteración o en forma de productos de conjugación o de metabolitos. Los principales órganos de eliminación de los medicamentos son los riñones, el hígado y los pulmones. La tasa y la velocidad de eliminación de un medicamento en la orina y en la bilis dependen de factores tales como la partición lípidos/agua, la disociación ácida o básica, el peso molecular, etc.

3.3 Metabolismo

En el presente informe se entiende por metabolismo cualquier alteración del medicamento en el organismo. El metabolismo del medicamento puede influir no sólo sobre la actividad sino sobre la toxicidad, haciendo que una u otra aumenten o disminuyan. Dos ejemplos darán idea de la importancia de este metabolismo. En primer lugar, un medicamento puede metabolizarse con tal rapidez en el organismo que no llegue a alcanzar una concentración eficaz; en segundo lugar, un medicamento puede metabolizarse con tanta lentitud, que no se elimine fácilmente y se acumule por lo tanto en el organismo.

Las enzimas responsables del metabolismo de los medicamentos catalizan procesos tales como la oxidación, la reducción o la hidrólisis. La conjugación de medicamentos o de sus productos metabólicos puede producirse de diversas maneras. Aunque la transformación metabólica suele

producir sustancias que se eliminan más fácilmente que el medicamento primitivo, hay casos en que los metabolitos se acumulan en el organismo. Si se procura llevar la cuenta de la dosis total administrada y de los metabolitos encontrados en los tejidos y en las excretas, se pueden obtener útiles indicaciones sobre la acumulación del medicamento.

3.4 Factores que rigen el metabolismo del medicamento

3.4.1 *Diferencias entre especies y entre individuos*

La velocidad y el esquema del metabolismo de un medicamento pueden variar de una especie a otra y dificultar, por consiguiente, la previsión de los efectos en el hombre. Cuando se conozcan la velocidad y el esquema del metabolismo en el hombre y se comparen con los resultados obtenidos en otras especies, será más fácil extrapolar al hombre los datos toxicológicos y farmacológicos obtenidos en el animal. Dentro de una misma especie se registran también en el metabolismo del medicamento diferencias que pueden explicar las variaciones de las reacciones individuales a los medicamentos. Los factores genéticos parecen desempeñar en ese caso un importante papel.

3.4.2 *Inducción enzimática*

La administración de un medicamento puede estimular su propio metabolismo o el de una dosis ulterior de otro medicamento. Los medicamentos pueden ejercer esta acción aumentando la cantidad de enzimas metabolizantes en el hígado. Este efecto, denominado inducción enzimática, se ha observado en todas las especies estudiadas, incluido el hombre, y se ha manifestado con numerosos medicamentos de estructura química y de actividad farmacológica muy diferentes: barbitúricos y otros hipnóticos, tranquilizantes, analgésicos, antihistamínicos, antidiabéticos de administración oral y agentes uricosúricos. La inducción enzimática tiene una importancia considerable en los estudios sobre toxicidad a largo plazo, especialmente cuando el medicamento se administra en dosis diarias fijas. Si no se tiene en cuenta este fenómeno pueden obtenerse resultados engañosos, ya que la concentración del medicamento activo en el organismo puede ser mucho más baja al final de la prueba que al principio.

La inducción enzimática puede explicar también ciertos efectos insólitos que se observan cuando se administran dos medicamentos. Por ejemplo, el tratamiento de animales con fenobarbital durante varios días intensifica el metabolismo de toda una serie de medicamentos, con la consiguiente reducción de su actividad farmacológica. En cambio, cuando un metabolito es más activo que el medicamento primitivo, la inducción enzimática puede favorecer la acción de ese medicamento.

Además de los medicamentos, pueden provocar la inducción enzimática ciertas sustancias presentes en el medio, como por ejemplo, los insecticidas y los hidrocarburos policíclicos. La exposición de varias especies animales, entre ellas los monos, a insecticidas tales como el clordano y el DDT, estimula el metabolismo de toda una serie de medicamentos. Estas observaciones deben tenerse en cuenta en el cuidado de los animales y en la preparación de las experiencias.

3.4.3 *Inhibición enzimática*

Un medicamento puede también inhibir el metabolismo de otro producto, del cual intensifica y prolonga así la acción farmacológica. Por ejemplo, los inhibidores de la colinesterasa pueden intensificar la acción de algunos parasimpaticomiméticos y de otros ésteres. Los inhibidores de la monoamino-oxidasa bloquean el metabolismo de ciertas aminas simpaticomiméticas; se han observado crisis de hipertensión en enfermos tratados con inhibidores de la monoamino-oxidasa a los que se había administrado simpaticomiméticos o que habían comido queso rico en tiramina. La acción de los anticoagulantes de cumarina se potencializa cuando su metabolismo es inhibido por algunos medicamentos.

3.4.4 *Edad de los animales*

La actividad de algunas enzimas metabolizantes de los medicamentos puede ser muy baja en los animales recién nacidos y jóvenes de muchas especies. Cuando se administran a estos animales jóvenes medicamentos que normalmente se detoxifican por metabolismo en los adultos, pueden producirse efectos tóxicos graves e imprevistos.

3.4.5 *Sexo de los animales*

En varias especies, la velocidad de transformación metabólica de los medicamentos no es la misma en los dos sexos. Por ejemplo, algunos productos se metabolizan más rápidamente en las ratas machos que en las hembras, lo que explica tal vez la mayor sensibilidad de la hembra a la acción de esos productos.

3.4.6 *Estado patológico de los animales*

La existencia de estados patológicos en los principales órganos responsables del metabolismo y de la excreción de los medicamentos puede modificar sensiblemente la intensidad o la duración de la acción medicamentosa y provocar la aparición de efectos tóxicos. Ahora bien, las modificaciones patológicas no implican necesariamente una alteración del metabolismo o de la eliminación de los medicamentos.

RECOMENDACIONES

a) El objetivo general de los estudios bioquímicos de que se trata en esta sección es determinar ciertos parámetros como la concentración plasmática, el semiperiodo biológico, la distribución en el organismo y el metabolismo de los medicamentos, que guardan una estrecha relación con los efectos farmacodinámicos. La interpretación correcta de estos estudios permitirá sentar sobre bases más racionales numerosos aspectos de las investigaciones sobre la toxicidad. Habrá pues que examinar en cada caso la posibilidad de practicar esos estudios y, siempre que sea posible, llevarlos a cabo.

b) El tipo de estudio bioquímico y los aspectos que han de tenerse especialmente en cuenta dependerán del medicamento, así como de la naturaleza y de la fase de la investigación.

c) Estos estudios serán tanto más útiles cuanto más estrecha relación guarden o más integrados estén con todas las demás fases de la evaluación de la inocuidad de un medicamento.

d) Los estudios bioquímicos sólo podrán realizarlos satisfactoriamente investigadores con experiencia en ese trabajo y que conozcan a la vez su importancia y sus limitaciones.

4. ESTUDIOS FARMACOLOGICOS Y TOXICOLOGICOS

4.1 Estudios farmacológicos

En todos los casos, el estudio detallado de las propiedades del medicamento es un requisito previo para la evaluación de su inocuidad. En general, estos estudios responden a dos finalidades: definir los efectos farmacológicos generales del medicamento y evaluar sus probables propiedades terapéuticas. Los métodos aplicables no se examinarán aquí, puesto que varían según el tipo de medicamento.

4.2 Estudios toxicológicos

Como ya se ha dicho en la sección 2, conviene que sea el investigador el encargado de planificar, ejecutar e interpretar los estudios toxicológicos. Hay, sin embargo, algunos puntos que requieren atención especial y que se exponen brevemente a continuación bajo tres epígrafes: el medicamento, los animales utilizados y los métodos operatorios.

Estos últimos se dividen en dos categorías: los que se basan en la administración de una sola dosis (estudios de toxicidad aguda) y los basados en la administración de dosis repetidas y que comprenden los estudios de

toxicidad a corto plazo o subaguda (menos de tres meses); a largo plazo o crónica (de tres a seis meses); y los estudios sobre toxicidad que se prosiguen hasta la muerte del animal.

4.2.1 *El medicamento*

4.2.1.1 *Especificaciones*

Antes de emprender estudios toxicológicos conviene disponer de especificaciones satisfactorias que identifiquen el medicamento, definan su estabilidad y establezcan límites para el contenido de impurezas. Si por cualquier razón se modifican las especificaciones, por ejemplo, a causa de un cambio en el método de preparación, habrá que evaluar esos cambios en relación con los estudios toxicológicos efectuados con la preparación inicial.

4.2.1.2 *Estado físico del medicamento*

Las características físicas del medicamento, por ejemplo, su solubilidad y las dimensiones de sus partículas influyen considerablemente sobre la actividad. La naturaleza del excipiente es también un factor importante.

4.2.2 *Animales utilizados*

4.2.2.1 *Elección del animal*

La respuesta a la administración de un medicamento, la absorción, la distribución, la transformación metabólica y la eliminación del producto son sumamente variables de una especie animal a otra. La rata y el perro, que se utilizan frecuentemente, sobre todo para los estudios de la toxicidad crónica, ofrecen la ventaja de que sus reacciones han sido abundantemente estudiadas. Conviene, sin embargo, fomentar la utilización de especies distintas de los animales de experimentación tradicionales, con objeto de poder elegir las que más se asemejen al hombre desde el punto de vista de la absorción y el metabolismo de los medicamentos. También entre cepas de una misma especie se observan diferencias en la respuesta a los medicamentos. Muchas cepas muy conocidas, como las ratas Wistar o Sprague Dawley, han sufrido modificaciones tan profundas en diversos laboratorios, que su denominación tiene ya poco sentido. Salvo en casos especiales, no es necesario utilizar estirpes muy puras.

4.2.2.2 *Cría de los animales*

Los estudios toxicológicos deben efectuarse en animales sanos y de origen conocido. Desde hace algunos años, varios centros disponen de animales criados estérilmente y denominados « exentos de gérmenes patógenos específicos » (EGPE). Está comprobado que, para muchas aplicaciones y en particular para los estudios a largo plazo, estos animales son superiores a los animales criados por los métodos clásicos; por ello se

recomienda su empleo en esos estudios. En la actualidad, sólo se dispone corrientemente de ratas y ratones EGPE, pero conviene fomentar la cría de otras especies exentas de gérmenes patógenos. La reacción de los animales a los medicamentos depende de diversos factores, tales como la dieta, la estación y la temperatura ambiente; también puede influir sobre la reacción al medicamento el empleo de insecticidas o de antihelmínticos. Se debe fomentar la creación de establecimientos especializados en la cría, el cuidado y el estudio de animales de laboratorio, como los que ya existen en algunos países.

4.2.2.3 *Número de animales que han de utilizarse*

Los experimentos serán objeto de evaluaciones estadísticas frecuentes y el número de animales utilizados deberá estar en consonancia con las necesidades estadísticas. Se admite, sin embargo, que para diversos fines, los experimentos con un número muy reducido de animales permiten obtener útiles informaciones.

4.2.2.4 *Estado fisiológico y salud del animal*

En los efectos de los medicamentos pueden influir muchos factores fisiológicos, por ejemplo, el sexo, la actividad endocrina, el estado de nutrición del animal y la administración del medicamento antes, en el curso o después de las comidas. El investigador deberá tener presente la intervención de estos y otros factores.

Se ha sugerido la conveniencia de que los estudios de toxicidad comprendan investigaciones con animales inmaduros. En el estado actual de los conocimientos, está todavía por demostrar que esos estudios tengan verdadero interés para el hombre, pues el estado de desarrollo del animal recién nacido varía considerablemente de una especie a otra. Tal vez fuera útil establecer con mayor detalle, en el hombre y en los animales, los esquemas de desarrollo de los órganos y de las enzimas que tienen una relación directa con el metabolismo y la toxicidad de los medicamentos. La información así obtenida facilitaría la precisión de la toxicidad de los medicamentos en los lactantes.

Los estados patológicos pueden modificar la toxicidad de los medicamentos. El uso de animales con enfermedades inducidas, espontáneas o de origen genético no puede todavía recomendarse con carácter general para los estudios de toxicidad, toda vez que es necesario estudiar más a fondo la posible influencia de esos estados.

4.2.3 *Métodos operatorios*

4.2.3.1 *Administración de una dosis única*

Los estudios sobre toxicidad aguda tienen por objeto determinar el orden de magnitud de la dosis letal y sus efectos sobre ciertas funciones importantes como la locomoción, el comportamiento y la respiración.

Estos signos proporcionan a menudo sobre la causa de la muerte informaciones que pueden completarse por la disección y a veces por el examen histológico. La cronología de los efectos puede variar considerablemente según el medicamento. Por otra parte, la administración del medicamento por diferentes vías permite obtener datos preliminares, pero de gran interés, sobre la absorción y la distribución.

El volumen de solución administrada, así como la velocidad de la inyección o de la infusión intravenosa, desempeñan también un importante papel.

4.2.3.2 *Administración repetida*

Los estudios sobre toxicidad en los que se utiliza este método tienen por objeto poner de manifiesto los efectos nocivos que pueden aparecer cuando un medicamento se utiliza durante un periodo prolongado y determinar la relación entre esos efectos y la dosis. Se ha intentado relacionar la duración de esas pruebas con la de la administración terapéutica. La experiencia ha demostrado, sin embargo, que pueden obtenerse todos los datos útiles con un estudio de tres a seis meses. Tal vez sea suficiente practicar pruebas aún más breves antes del estudio preliminar del medicamento en el hombre (véase la sección 5); la duración exacta de las pruebas la determinará el investigador según su criterio. Los experimentos relativamente rápidos pueden también ser útiles para esclarecer ciertos problemas, por ejemplo, los fenómenos de toxicidad cumulativa, de tolerancia y de inducción enzimática. Para evaluar el riesgo de carcinogenicidad hacen falta pruebas de mayor duración. En el curso de los experimentos la observación clínica detallada de los animales permitirá recoger útiles informaciones; es preciso practicar análisis de orina y de sangre y, si procede, biopsias.

Aunque es costumbre registrar el peso de muchos órganos, tal vez baste limitar esta operación a los órganos susceptibles de facilitar indicaciones útiles. Los métodos histopatológicos son suficientemente seguros y sensibles para localizar las modificaciones tisulares de origen tóxico. Las nuevas técnicas histoquímicas y la microscopia electrónica desempeñarán probablemente un importante papel en esta esfera.

4.2.3.3 *Carcinogenicidad, teratogenicidad y otros problemas especiales*

La evaluación de la carcinogenicidad de un medicamento requiere estudios prolongados, detallados y minuciosos, cuyos resultados no son siempre concluyentes. Conviene, sin embargo, dedicar una atención particular a la evaluación carcinogénica de los compuestos de estructura afín a la de las sustancias carcinógenas conocidas o presuntas, así como de los medicamentos que influyen en la mitosis y de los que pueden tomarse durante mucho tiempo o quedar retenidos en los tejidos.

El Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios¹ ha estudiado la evaluación de los riesgos de carcinogenicidad en relación con la toxicología de los aditivos alimentarios. Conviene ver en su informe los métodos más apropiados para la evaluación.

Todos los medicamentos nuevos son generalmente objeto de pruebas de teratogenicidad cuyo valor de predicción es de momento discutible. Por otra parte, se plantean problemas especiales en relación con los efectos de los medicamentos sobre la fecundidad, la reproducción y los mecanismos de la herencia, así como con los efectos tóxicos actualmente imprevisibles mediante experimentos en animales: por ejemplo, ciertas discrasias sanguíneas, la ictericia inducida por los medicamentos, la neurotoxicidad y las reacciones de sensibilización.

Como se ha dicho ya en la sección 2, algunos de estos problemas merecen una atención especial.

4.2.3.4 *Problemas que plantea el empleo de dos o más medicamentos*

El problema de las reacciones nocivas resultantes del empleo de dos o más medicamentos ha suscitado una gran inquietud. La presencia de dos o más medicamentos en una preparación puede provocar interacciones capaces de modificar la actividad y la toxicidad de los elementos constituidos. Por otra parte, suele ocurrir que dos o más medicamentos se administren simultáneamente, y puede incluso producirse una reacción entre la preparación que se estudia y un medicamento de acción prolongada administrado anteriormente. Ciertos elementos de la dieta y el alcohol pueden también reaccionar con los medicamentos. Un estudio farmacológico apropiado podría poner de manifiesto algunas de esas interacciones.

La interacción de los medicamentos plantea otro problema relacionado con los fenómenos de competencia y de desplazamiento que se producen en los diversos puntos de enlace: proteínas sanguíneas, enzimas metabolizantes, mecanismos de transporte y eliminación y regiones receptoras.

No es posible todavía enunciar principios generales para todos los medicamentos, pero el estudio de estos problemas ha hecho ya progresos considerables, razón por la cual conviene intensificar las investigaciones sobre esta materia.

4.2.3.5 *Interacción de los medicamentos*

Los efectos de la interacción de los medicamentos deben estudiarse cuando un medicamento nuevo vaya asociado a otro, o cuando los ensayos iniciales en el hombre exijan que el medicamento nuevo se administre al mismo tiempo que otro. Estos estudios pueden variar desde un simple análisis farmacológico a una evaluación toxicológica completa.

¹ *Org. mund. Salud Sér. Inf. técn.*, 1961, 220.

4.3 Métodos clásicos

Del examen general efectuado por el Grupo Científico se desprende que son muchos los métodos ampliamente admitidos y aplicados. Entre los más importantes cabe citar los siguientes :

4.3.1 Estudios farmacológicos

i) Deben estudiarse los efectos de todos los medicamentos sobre los diversos sistemas del organismo : sistema cardiovascular, sistema respiratorio, sistema nervioso central, sistema neurovegetativo y funciones neuromusculares.

ii) Cuando así proceda, deberán obtenerse datos procedentes de experimentos organizados de manera que representen las condiciones de utilización clínica del medicamento.

4.3.2 Estudios toxicológicos

4.3.2.1 Consideraciones generales

i) La toxicidad deberá estudiarse en varias especies : tres o más en los experimentos sobre toxicidad aguda y dos o más en los estudios a largo plazo. Una de las especies no deberá ser roedora. Será preciso hacer experimentos con animales de ambos sexos. En una de las especies elegidas, por lo menos, el medicamento deberá, si es posible, tener una actividad en consonancia con el efecto terapéutico que se busca.

ii) En la medida de lo posible, el estudio comprenderá experimentos con el medicamento administrado en el excipiente previsto para las aplicaciones terapéuticas. Deberán practicarse pruebas de control con el excipiente solo. Todo nuevo excipiente exige un estudio toxicológico completo.

iii) En el caso de los medicamentos destinados a una aplicación tópica se estudiará la posibilidad de que se produzcan reacciones tóxicas como consecuencia de una absorción general.

4.3.2.2 Toxicidad aguda

i) Por lo menos en una de las tres o más especies antes mencionadas deberán utilizarse tres o más vías de administración. Los estudios comprenderán la administración del medicamento por las vías de utilización clínica previstas, una de las cuales, por lo menos, deberá ser general.

ii) Se utilizarán varias posologías separadas por incrementos logarítmicos. Las dosis variarán, si es posible, desde la que no produce ningún efecto apreciable hasta la que causa la muerte de casi todos los animales.

iii) Las observaciones deben proseguirse durante todo el periodo de presencia efectiva o probable de signos de actividad, y en todo caso durante

una semana después de la administración del medicamento. Se anotará el número de defunciones y el momento en que ocurren.

iv) Cuando el número de animales permita una evaluación estadística, el método que se utilice para calcular la dosis letal ha de permitir, cuando menos, expresar la DL_{50} con indicación de los márgenes de error. Si la toxicidad del medicamento es demasiado baja para que pueda determinarse una dosis letal, debe registrarse la dosis máxima administrada.

4.3.2.3 Toxicidad crónica

i) En el caso de los estudios sobre toxicidad a largo plazo las especies se seleccionarán teniendo en cuenta los resultados de las pruebas de toxicidad aguda y de los estudios sobre metabolismo. Por consiguiente, siempre que sea posible se escogerán especies sensibles y aquellas cuyo metabolismo sea parecido al del hombre.

ii) Los estudios comprenderán la administración del medicamento por las vías de utilización clínica previstas, una de las cuales, por lo menos, deberá ser general.

iii) Se utilizarán más de dos posologías. Un grupo experimental, por lo menos, recibirá una dosis tóxica que cause la muerte de algunos animales. Deberán ensayarse otras posologías elegidas en función de la dosis clínica prevista.

iv) En el curso del experimento, deberán hacerse observaciones detalladas sobre los parámetros de interés, tales como los cambios de aspecto y de comportamiento y el aumento de peso; se practicarán también análisis de orina y de sangre y estudios hematológicos.

v) Los estudios necrópsicos detallados comprenderán un examen histológico completo. Se anotará también la reacción local de los tejidos en el punto de administración del medicamento.

RECOMENDACIONES

i) Los estudios farmacológicos y las pruebas de toxicidad aguda y subaguda deben siempre preceder a los primeros ensayos en el hombre que se recomiendan en el presente informe. Antes de proceder a un ensayo clínico en gran escala se efectuarán pruebas de toxicidad crónica y estudios minuciosos. Los métodos que han de aplicarse en estas investigaciones se exponen con detalle y deben consultarse en los documentos redactados por varios grupos nacionales. Los siguientes puntos merecen, a juicio del Grupo, un comentario especial en el presente informe.

ii) Para comprender y prever las posibles reacciones tóxicas en el hombre es indispensable tratar de conocer los efectos farmacológicos de todos los productos susceptibles de ser utilizados como medicamentos.

Las reacciones nocivas resultan las más de las veces de procesos que son una prolongación del efecto farmacológico principal o de una acción secundaria.

iii) En los experimentos en que se utilizan numerosos animales, el análisis estadístico es imprescindible. Conviene advertir, sin embargo, que el estudio detallado y minucioso de un pequeño número de animales puede dar valiosos resultados.

iv) El conocimiento de las propiedades farmacológicas del medicamento y de la reacción de las diferentes especies a ese producto puede orientar la selección de especies para los estudios sobre toxicidad. Pueden también emplearse con ese fin y ser de gran utilidad los estudios bioquímicos comparativos sobre la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción. Pero para poder utilizar inteligentemente estos estudios biológicos hay que conocer muy bien sus limitaciones.

v) A veces es difícil fijar sobre una base perfectamente racional la duración de un ensayo de toxicidad, pero ciertas ideas, actualmente en estudio en diversos centros, pueden un día proporcionar esa base. La experiencia adquirida indica que no es necesario que las pruebas duren más de seis meses, salvo en el caso de ciertos estudios especiales como el de la carcinogenicidad.

vi) Es difícil especificar con exactitud los estudios que han de efectuarse sobre los animales durante las pruebas de toxicidad, ya que el carácter de las observaciones ha de variar en función de la especie utilizada y del medicamento estudiado. Merecen una atención particular las investigaciones que permiten obtener datos sobre los efectos tóxicos difíciles de localizar de otra manera. Las anomalías funcionales o estructurales de los órganos de los sentidos no se descubren fácilmente en las pruebas de toxicidad, y esta cuestión requiere, pues, nuevas investigaciones. No obstante, la oftalmoscopia y los exámenes del ojo por medio de la lámpara de hendidura, que se practican normalmente en animales más grandes, aportan útiles indicaciones. La electrocardiografía y otros estudios dinámicos del sistema cardiovascular son, por lo común, convenientes y a veces indispensables. La biopsia de ciertos órganos importantes en el curso de una prueba puede tener un valor incalculable. Los estudios detallados sobre el comportamiento, aunque a veces se recomiendan, son de un interés más dudoso. Los investigadores experimentados conocen sin duda otros muchos métodos de estudio que dan a veces informaciones útiles; sobre esta materia existe una abundante documentación.

vii) El examen histopatológico sigue siendo el método más sensible para localizar las lesiones tisulares y, por ello, debe siempre formar parte de cualquier prueba de toxicidad. Los métodos morfológicos más modernos como la histoquímica y la microscopia electrónica, aportan sobre la estruc-

tura y la función de las células muchos datos que no pueden obtenerse por ningún otro medio. La microscopia electrónica ha revelado que la aparición de alteraciones en el retículo endoplásmico de las células hepáticas pueden indicar que se ha producido una inducción enzimática. Además, ciertas modificaciones observables con las técnicas microscópicas clásicas, pero de imposible interpretación cuando sólo se emplean esas técnicas, pueden a menudo esclarecerse por medio de estudios de microscopia electrónica o de histoquímica. Ambas técnicas exigen experimentos especiales, a fin de obtener de ellas los mejores resultados, y no pueden utilizarse como métodos de selección, como ha venido haciéndose con la histopatología clásica. Sin embargo, cuando se utilizan para resolver problemas especiales, aportan a los estudios de toxicidad una contribución de incalculable valor.

Constantemente se introducen métodos útiles de investigación, que pueden facilitar nuevos datos para los estudios de toxicidad y su utilización debe fomentarse.

viii) La interpretación de los resultados de las pruebas de toxicidad sigue siendo la parte más difícil y delicada del estudio. La simple acumulación de masas de datos no puede reemplazar a una interpretación inteligente de los hechos. En ausencia de este trabajo de síntesis es dudoso que los estudios puedan dar resultados útiles.

5. RELACION ENTRE LOS ESTUDIOS EN ANIMALES Y LOS ESTUDIOS EN EL HOMBRE

5.1 Cronología y naturaleza de los primeros ensayos en el hombre

Algunos de los ensayos en animales que se recomiendan en el presente informe se efectúan antes de conocer la absorción, la distribución y el metabolismo del medicamento en el hombre. Para el estudio de un medicamento nuevo en animales de laboratorio, lo mejor es utilizar una especie en la que el medicamento se absorba, distribuya, metabolice y elimine lo mismo que en el hombre. Pero esa especie no puede elegirse mientras el medicamento no se haya administrado al hombre; por consiguiente, antes de terminar los estudios de laboratorio importa suprimir cuanto antes ese elemento de incertidumbre por medio de una investigación en el hombre. Naturalmente, estos estudios presentan un cierto riesgo, pero no hay que olvidar que siempre hay un riesgo cuando se suministra un medicamento al hombre por primera vez. A juicio del grupo, el procedimiento aquí recomendado permite reducir ese riesgo al mínimo, fin al que tienden todos los estudios sobre toxicidad.

Antes de administrar al hombre un medicamento nuevo cuya toxicidad se trata de evaluar, hay que cerciorarse, por medio de un estudio preliminar,

de que los ensayos en el hombre permitirán obtener útiles informaciones, y de que los riesgos que presentan esos ensayos son mínimos. El primer punto exige un cierto conocimiento de la absorción y del metabolismo del producto. Generalmente, la respuesta reside en la determinación del medicamento y posiblemente de sus metabolitos en la sangre y en la orina. A veces, un efecto específico fácil de observar y de evaluar permite calcular el grado de absorción y la duración de la actividad del medicamento.

Para reducir los riesgos al mínimo, es indispensable hacer un estudio farmacológico completo del medicamento, de su toxicidad aguda y de su toxicidad subaguda, con una evaluación histopatológica de esta última. La duración de las pruebas de toxicidad subaguda puede ser menor que la del estudio final del medicamento, pero ha de ser suficientemente larga para que se pongan de manifiesto los principales efectos farmacológicos y tóxicos. En las pruebas se utilizarán dos especies por lo menos, una de las cuales no será roedora.

Si teniendo presentes estos dos requisitos, se decide administrar el medicamento al hombre en las primeras fases de los estudios, habrá que procurar ante todo reunir sobre la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación del producto, datos que permitan orientar mejor las investigaciones de laboratorio durante la ulterior evaluación experimental del medicamento.

No obstante, para la buena marcha de estos ensayos, será en general conveniente aumentar las dosis de manera muy gradual hasta llegar a un umbral que permita emprender estudios bioquímicos. Este estudio preliminar de la dosificación deberá hacerse con el mayor cuidado.

Puede ocurrir que el clínico encargado de estos ensayos sea capaz, al mismo tiempo, de hacerse una idea de la eficacia del medicamento en la esfera de utilización prevista. Por esta razón, y por otras, tal vez prefiera utilizar personas que padecen la enfermedad contra la cual se supone que el medicamento ejerce efectos favorables. Sin embargo, la información necesaria para la interpretación de los estudios hechos con animales puede también obtenerse utilizando personas en buena salud.

Cuando se decide administrar el medicamento a enfermos en lugar de a personas sanas, conviene recordar al clínico que la enfermedad o cualquier otro tratamiento al que esté sometido el enfermo pueden contrarrestar la acción del nuevo medicamento hasta el punto de falsear las observaciones y, por supuesto, que los efectos de las preparaciones farmacéuticas ya administradas pueden ser modificados por el nuevo producto. La elección de los sujetos de experimentación incumbe, naturalmente, al clínico encargado de la investigación.

Si bien es verdad que la responsabilidad incumbe enteramente al clínico investigador, no estará de más recordar que los técnicos de laboratorio han de comunicarle los resultados de todos los trabajos ya realizados con el producto y que el clínico debe, por su parte, imponerse la obligación

de estudiar minuciosamente todos esos resultados. Los estudios farmacológicos y toxicológicos le permitirán determinar las dosis que debe utilizar en sus investigaciones y decidir las observaciones que han de efectuarse. Todo esto puede ser importante para la localización precoz de los efectos tóxicos que los ensayos con animales puedan dejar entrever.

RECOMENDACION

Teniendo en cuenta que las facilidades materiales, las actitudes y las restricciones legales varían mucho de un país a otro, deben ser los propios investigadores quienes decidan en qué forma ha de administrarse un medicamento por primera vez al hombre. Conviene hacer hincapié en que estos primeros ensayos son una parte esencial de la evaluación de la inocuidad del medicamento y que no hay que escatimar los esfuerzos destinados a favorecer esos trabajos, toda vez que sus resultados son necesarios para organizar ulteriores estudios sobre el medicamento.

5.2 Utilización ulterior de las observaciones sobre las reacciones nocivas

Ciertos efectos tóxicos no pueden preverse con el estudio de las propiedades químicas y físicas del medicamento ni con la observación de sus efectos biológicos sobre los animales. Además, se observan también en el hombre ciertos efectos tóxicos que por su incidencia relativamente baja pueden pasar fácilmente desapercibidos en los ensayos clínicos. Para evitar esos dos inconvenientes, importa que todo medicamento nuevo sea sometido a vigilancia durante dos o tres años después de su introducción en el mercado. Es de esperar que, en el porvenir, los dos tipos de efectos tóxicos antes mencionados puedan preverse por medio de ensayos con animales. Así ocurrirá probablemente si se estudian minuciosamente los efectos tóxicos observados en el hombre. Los experimentos con animales podrán completar útilmente esos estudios, pero en ningún caso podrán reemplazar a una cuidadosa investigación clínica.

6. CONCLUSIONES

El Grupo Científico tenía por mandato la formulación de principios generalmente aceptables para la evaluación preclínica de la inocuidad de los medicamentos; el presente documento es el resultado de sus deliberaciones. Para poder pronunciarse, el Grupo, igual que su predecesor, ha tenido que pasar revista a los métodos actualmente en uso para determinar la inocuidad de un medicamento, métodos que se exponen con detalle en varios documentos preparados por muchos grupos nacionales y en otras publicaciones especializadas. En su examen general de esos métodos, el Grupo ha formulado breves observaciones y ha puesto de relieve las técni-

cas que a su juicio revisten una importancia particular. Es evidente, sin embargo, que los métodos actuales, que son útiles si se aplican inteligente y concienzudamente, tienen también ciertas limitaciones, como no ignoran quienes profesionalmente se ocupan de la evaluación de la inocuidad de los medicamentos.

La limitación principal reside en la variación entre las especies, fenómeno que hace sumamente difícil la extrapolación de los resultados obtenidos de una especie a otra, y en particular al hombre. Son muchos los factores que intervienen en esta variación, y uno de ellos es el metabolismo de los medicamentos. No obstante, se empieza a disponer de métodos cuya aplicación permite estudiar la absorción y el destino metabólico de los medicamentos. En efecto, las investigaciones sobre metodología han permitido introducir varias técnicas suficientemente sensibles para localizar las pequeñas concentraciones de medicamentos y de sus metabolitos en los humores y los tejidos. Por desgracia, no es posible todavía localizar por esos medios a todos los medicamentos y sus metabolitos en el organismo. Cuando se encuentre un método semejante, el investigador dispondrá de un poderoso medio para estudiar muchos de los factores importantes que regulan la acción de los medicamentos. En consecuencia, el Grupo ha insistido particularmente sobre este aspecto de la cuestión, en parte al menos porque no se había examinado adecuadamente en ninguna de las publicaciones que le han sido presentadas. Para que sean de la máxima utilidad en la ejecución de estudios significativos sobre la inocuidad de un medicamento, las investigaciones sobre el metabolismo de ese medicamento deben practicarse en el hombre desde las primeras fases de la preparación del producto. Naturalmente, la fase exacta en el estudio de un medicamento en la que procede y conviene administrar el producto al hombre para estudiar la absorción y el metabolismo dependerá de varios factores y no puede, por ello, determinarse a priori. Es ésta una decisión que ha de tomar el investigador clínico según su leal saber y entender, previa consulta con los que han practicado las investigaciones de laboratorio. Hay, sin embargo, ciertas condiciones previas ya examinadas en el presente informe, que pueden describirse en términos generales.

El Grupo estima, pues, que en ciertos casos, los riesgos inherentes a la introducción de un medicamento nuevo en el mercado pueden reducirse al mínimo si el estudio del producto se organiza de manera que pueda determinarse su actividad en animales de laboratorio mediante una investigación detenida de sus propiedades farmacológicas y si se aplican después métodos que permitan valorar el producto y sus metabolitos en los sistemas biológicos. La toxicidad y el metabolismo del medicamento se estudiarán entonces en animales de laboratorio, pero de manera menos completa que si hubiera que someter el producto a un ensayo clínico en gran escala. Cuando todos los investigadores interesados estén persuadidos de que se ha hecho todo lo necesario para reducir al mínimo el riesgo que representan

algunos casos de administración controlada del medicamento a seres humanos, convendrá estudiar en el hombre la absorción, el metabolismo y la eliminación del medicamento de manera suficientemente completa para que pueda investigarse a fondo y sobre una base más racional la toxicidad del medicamento en los animales. En particular deberá ser posible entonces escoger especies en las que la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación del producto se produzcan más o menos como en el hombre.

El Grupo recomienda que se estudie esta manera de abordar el problema y que se adopte siempre que sea posible. Este enfoque no es siempre posible o apropiado por diversas razones y puede incluso plantear problemas. Ahora bien, cuando esos estudios son realizables contribuyen de manera considerable a la evaluación de la inocuidad de los medicamentos y completan los conocimientos que pueden adquirirse con las técnicas actuales.

Las deliberaciones del Grupo han puesto constantemente de relieve que la evaluación de la inocuidad de los medicamentos es un problema de investigación en sí, y nunca se insistirá demasiado sobre este punto. Hay que fomentar activamente la aplicación a estos problemas de todas las nuevas técnicas apropiadas, aunque su utilidad inmediata no sea lo bastante manifiesta para recomendarlas oficialmente. Teniendo presentes estas consideraciones, el Grupo ha examinado el fenómeno de la inducción enzimática. Las investigaciones sobre esta cuestión son relativamente recientes y no cesan de enriquecer nuestros conocimientos sobre el metabolismo de los medicamentos. No es posible todavía formular recomendaciones precisas sobre la forma en que conviene estudiar este fenómeno en cada caso, pero es evidente que los encargados de las pruebas de toxicidad deben tenerlo en cuenta en sus planes de experimentación.

Por desgracia, hay una gran escasez de especialistas en técnicas aplicables a los estudios sobre la toxicidad de los medicamentos y es preciso tomar disposiciones para atraer a este campo investigadores competentes. En los últimos años se han constituido sociedades científicas que se ocupan del estudio de la toxicidad. Estas sociedades y otros organismos nacionales e internacionales han organizado seminarios, simposios, grupos de estudio e importantes reuniones científicas dedicadas a diversos aspectos de la cuestión. Estas actividades han suscitado el interés del mundo científico y merecen ser estimuladas. El Grupo estima posible y justificada una intensificación de estas actividades, particularmente en lo que se refiere a los grupos de estudio, los seminarios y los programas especiales de formación para jóvenes investigadores.

Son muchos los sectores examinados en el presente informe que deben seguir investigándose. Las nuevas investigaciones se verán ampliamente recompensadas por una disminución de los trabajos inútiles a que da lugar la insuficiencia de los conocimientos fundamentales y por un aumento de la inocuidad de los medicamentos.