

*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 403

**PRINCIPIOS APLICABLES  
A LA EVALUACION CLINICA  
DE LOS MEDICAMENTOS**

**Informe de un Grupo Científico  
de la OMS**

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1968

© Organización Mundial de la Salud 1968

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.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que se presentan los datos que contiene no implican, por parte del Director General de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de ninguno de los países o territorios citados o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o del nombre comercial de ciertos productos no implica que la OMS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículos o productos de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

PRINTED IN FRANCE

## INDICE

	Página
1. Introducción . . . . .	5
2. Consideraciones generales . . . . .	6
3. Estudios iniciales en el hombre . . . . .	9
4. Cuestiones éticas y jurídicas . . . . .	19
5. Ensayos terapéuticos metódicos . . . . .	21
6. Vigilancia de los efectos nocivos de los medicamentos después de su introducción en el mercado . . . . .	31
7. Conclusiones . . . . .	32
Anexo. Selección bibliográfica . . . . .	34

**GRUPO CIENTIFICO DE LA OMS SOBRE LOS PRINCIPIOS APLICABLES  
A LA EVALUACION CLINICA DE LOS MEDICAMENTOS**

*Ginebra, 13-18 de noviembre de 1967*

*Miembros:*

- Sir Austin Bradford Hill, Professor Emeritus of Medical Statistics, University of London, Londres, Inglaterra
- Profesor Ranjit Roy Chaudhury, Head, Department of Pharmacology, Institute of Postgraduate Medical Education and Research, Chandigarh, India
- Dr. A. Davis, OMS/CIM/Tanzania, Centro de Quimioterapia de la Bilharziasis, Tanga, Tanzania
- Profesor P. Deniker, Clinique des Maladies mentales et de l'Encéphale, Faculté de Médecine, París, Francia (*Vicepresidente*)
- Dr. L. Dettli, Clínica Médica, División de Farmacología Clínica, Universidad de Basilea, Suiza
- Dr. C. T. Dollery, Department of Medicine, the Royal Postgraduate Medical School, Hammersmith Hospital, Londres, Inglaterra (*Relator*)
- Profesor Maxwell Finland, Harvard Medical School and Boston City Hospital, Boston, Mass., Estados Unidos de América (*Presidente*)
- Profesor Louis Lasagna, Division of Clinical Pharmacology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Md., Estados Unidos de América
- Profesor G. E. Schreiner, Renal and Electrolyte Division, Department of Medicine, Georgetown University School of Medicine, Washington, D.C., Estados Unidos de América
- Profesor O. Šmahel, Instituto de Investigaciones de Terapéutica Experimental, Praga, Checoslovaquia

*Secretaría:*

- Dr. H. Halbach, Director de la División de Farmacología y Toxicología, OMS
- Profesor D. R. Laurence, Medical Unit, University College Hospital Medical School and Department of Pharmacology, University College, Londres, Inglaterra (*Consultor*)
- Dr. H. Mercker, Servicio de Inocuidad de los Medicamentos y Vigilancia Farmacológica, OMS (*Secretario*)

# PRINCIPIOS APLICABLES A LA EVALUACION CLINICA DE LOS MEDICAMENTOS

## Informe de un Grupo Científico de la OMS

Del 13 al 18 de noviembre de 1967 se reunió en Ginebra el Grupo Científico de la OMS sobre Principios Aplicables a la Evaluación Clínica de los Medicamentos. En nombre del Director General, abrió la reunión el Dr. L. Bernard, Subdirector General, que expuso a grandes rasgos el programa de la OMS para el fomento de la inocuidad de los medicamentos, refiriéndose en particular a la documentación ya publicada por la Organización.

Se eligió Presidente al Dr. M. Finland, Vicepresidente al Dr. P. Deniker y Relator al Dr. C. T. Dollery.

### 1. INTRODUCCION

La inocuidad de los medicamentos es cuestión que desde hace algunos años preocupa cada vez más a los médicos, a los miembros de otras profesiones científicas y a la población en su conjunto.<sup>1</sup> La preparación e inspección de los medicamentos guardan relación con el bienestar y los derechos del individuo y de la sociedad y suscitan cuestiones científicas, técnicas y jurídicas de extraordinaria complejidad. Estos factores entran a veces en pugna; incumbe entonces a los organismos responsables establecer un equilibrio juicioso entre las necesidades y valores contrapuestos. Los órganos directivos de la Organización han estudiado con detenimiento en diversas reuniones los medios por los que la OMS puede contribuir al fomento de la eficacia y la inocuidad de los medicamentos. En consecuencia, la 17<sup>a</sup> Asamblea Mundial de la Salud (1964) adoptó una resolución en la que, entre otras disposiciones, pide al Director General que «asistido por el Comité Consultivo de Investigaciones

<sup>1</sup> Un Grupo Científico de la OMS sobre los Principios Aplicables al Estudio Preclínico de la Inocuidad de los Medicamentos definió como 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» (*Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, 341, 7).

Médicas, proceda a formular principios y normas susceptibles de aceptación general para la evaluación de la inocuidad y de la eficacia de los medicamentos». <sup>1</sup> Para dar efecto a esta demanda la Organización ha convocado varias reuniones de expertos cuyos informes han sido publicados. <sup>2</sup>

Se convocó el presente Grupo con objeto de examinar y formular algunos principios aplicables a la evaluación clínica de los medicamentos, tanto si son nuevos como antiguos, utilizados para nuevas indicaciones o en formas o combinaciones nuevas.

## 2. CONSIDERACIONES GENERALES

Para la investigación de los medicamentos es necesario en último término efectuar en el hombre estudios científicos organizados. No siempre se reconoce que es contrario a la ética introducir en el mercado un medicamento que no haya sido objeto de ensayos suficientes. La experimentación en el hombre plantea problemas de ética, pero hay que advertir que esos problemas surgen también si se decide prescindir de tal experimentación.

La adhesión a los principios éticos y humanos y a las consideraciones económicas y técnicas limitará considerablemente, forzoso es admitirlo, el número y la calidad de los estudios organizados en el hombre por comparación con los que se efectúen en los animales. Aceptadas estas restricciones, es indispensable no desperdiciar recursos humanos y económicos en estudios insuficientemente científicos cuya validez será puesta en duda más tarde.

Al iniciar los ensayos de cualquier agente nuevo, el investigador no debe alimentar prejuicio alguno respecto a la posibilidad de que el medicamento merezca un ensayo y de que sea tan bueno e incluso mejor que otro u otros ya disponibles. Si de antemano está convencido de la eficacia o de la inutilidad terapéutica del producto, puede parecerle contrario a la ética utilizar el agente o rehusarlo o administrar un placebo; en tal caso, deberá renunciar a la investigación.

El hecho de que se haya propuesto un ensayo supone que el investigador se ha formado ya una idea del valor del nuevo medicamento,

<sup>1</sup> Resolución WHA17.39 (*Act. of. Org. mund. Salud*, 1964, 135, 17).

<sup>2</sup> *Principios Aplicables al Estudio Preclínico de la Inocuidad de los Medicamentos: Informe de un Grupo Científico de la OMS* (*Org. mund. Salud Ser Inf. técn.*, 1966, 341); *Principios Aplicables a la Investigación Experimental de la Teratogenia de los Medicamentos: Informe de un Grupo Científico de la OMS* (*Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1967, 364). Trata también de esta cuestión el informe de un Grupo Científico de la OMS sobre la Evaluación de las Drogas Toxicomanígenas (*Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1964, 287).

pero es preciso que aquél dirija las investigaciones sin hacer intervenir sus puntos de vista personales.

Como se señalaba en el informe del Grupo Científico de la OMS sobre Principios Aplicables al Estudio Preclínico de la Inocuidad de los Medicamentos,<sup>1</sup> « 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. »

El texto del informe prosigue así : « 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 » (es decir, los estudios sobre animales examinados en el informe en cuestión). En el curso de los ensayos clínicos que a continuación se describen habrá que aplicar criterios análogos.

Antes de generalizar el empleo de un medicamento importa estudiar su eficacia terapéutica y su toxicidad relativas. Hay que tomar en consideración y estudiar, cuando proceda, los riesgos que puedan resultar de la interacción con otros medicamentos, con los remedios caseros, con el alcohol y con los alimentos.

El ensayo inicial de un medicamento nuevo se efectuará con un pequeño número de sujetos que estarán sometidos a una estrecha vigilancia clínica y de laboratorio por parte de investigadores experimentados. Si se considera que los resultados lo justifican, se extenderán después los estudios a grupos más numerosos, pero será entonces más difícil ejercer una vigilancia estrecha y eficaz.

Estos estudios suelen efectuarse con voluntarios sanos o enfermos y, en ocasiones, con enfermos cuyo consentimiento no se ha solicitado, sea en su propio interés o por no estar en condiciones de darlo (véase la sección 4.1).

Dada la gran variedad de los procedimientos que intervienen en el ensayo de medicamentos nuevos (según se trate, por ejemplo, de un anestésico general, de un producto dermatológico o psicotrópico, o de un agente antimicrobiano), dado asimismo el mejoramiento constante de los métodos utilizados y teniendo además en cuenta que « las facilidades materiales, las actitudes y las restricciones legales varían mucho de un país a otro », <sup>2</sup> sólo pueden ofrecerse en el presente informe algunos principios de orden general. Tratar de establecer requisitos rígidos para

<sup>1</sup> *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, **341**, 4.

<sup>2</sup> *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, **341**, 22.

la evaluación clínica de medicamentos tan distintos no serviría, a decir verdad, más que para entorpecer el progreso de la terapéutica.

Al problema del ensayo de medicamentos nuevos viene a añadirse la necesidad de proceder a una nueva evaluación de numerosas preparaciones farmacéuticas conocidas y de uso corriente. Muchas de ellas no han sido nunca objeto de ensayos farmacocinéticos adecuados (inducción enzimática, fijación por las proteínas, interacciones, etc.) y los juicios sobre su inocuidad y su eficacia se fundan tanto en la intuición como en pruebas científicas rigurosas.

Los estudios de los medicamentos en el hombre se clasifican aquí en dos categorías principales :

### 1. *Estudios iniciales*

a) estudios farmacológicos (absorción, metabolismo, etc.) sobre grupos reducidos de voluntarios sanos o enfermos;

b) extensión a mayor número de enfermos estrictamente vigilados para determinar el posible valor terapéutico del medicamento y para obtener datos (posología, selección de enfermos, etc.) que permitan organizar un ensayo terapéutico metódico si parece estar justificado.

### 2. *Ensayos terapéuticos metódicos*

Evaluación metódica del valor terapéutico, es decir, de la relación entre la eficacia y la inocuidad, y comparación con los tratamientos existentes, si los hay.

Mediante estudios distintos de los ensayos metódicos cabe poner de manifiesto importantes efectos terapéuticos o tóxicos de medicamentos nuevos, sobre todo si la evolución de la enfermedad o del síntoma no tratados es fácilmente previsible. Los ensayos terapéuticos metódicos permiten, sin embargo, determinar cuantitativamente la eficacia y la toxicidad *relativas* de los medicamentos nuevos o clásicos o, si procede, de los placebos.

Por otra parte, cuanto más aumenta la eficacia de la quimioterapia, más difícil resulta justificar ensayos de nuevos tratamientos, acaso menos eficaces o más tóxicos que los de uso corriente, en especial cuando esos ensayos obligan a no administrar productos de eficacia comprobada. Por esas razones es preciso aumentar la sensibilidad y la selectividad de las técnicas de evaluación (clínicas, fisiológicas, farmacológicas, bioquímicas y estadísticas) para obtener la máxima información con el mínimo de sujetos.

Después de poner en circulación un medicamento nuevo, conviene establecer un sistema de vigilancia para localizar cualquier efecto nocivo excepcional que no se haya manifestado en el grupo, necesariamente reducido, con el que se efectuaron los ensayos terapéuticos metódicos.

### 3. ESTUDIOS INICIALES EN EL HOMBRE

#### 3.1 Justificación y finalidad

Todos los estudios de un medicamento nuevo en el hombre deben estar justificados por un análisis de los principios teóricos en que se funda su preparación, por los datos preclínicos y por las necesidades médicas especiales que se espera atender con el nuevo producto.

La principal finalidad de los estudios iniciales en el hombre es averiguar si el medicamento posee propiedades farmacológicas de utilidad terapéutica. Es preciso asimismo establecer la posología y estudiar con especial cuidado la toxicidad.

Al tiempo que se practican los primeros estudios con dosis bajas deberán efectuarse mediciones químicas o radioquímicas de la absorción, la distribución, la fijación proteínica, el metabolismo y la excreción. Hay que tomar precauciones especiales si el metabolismo en el hombre es muy distinto del observado en cualquiera de las especies animales utilizadas para los trabajos preclínicos, tanto farmacológicos como toxicológicos.

Una vez que se haya observado un efecto de posible utilidad terapéutica habrá que acumular datos sobre la posología, los efectos secundarios y las indicaciones terapéuticas.

#### 3.2 Condiciones previas

##### 3.2.1 *Resultados de los ensayos preclínicos en animales*

Los estudios iniciales en el hombre deben fundarse en ensayos efectuados en animales. Siempre que sea posible, el clínico deberá conocer personalmente a los investigadores de laboratorio que han tenido a su cargo dichos ensayos. En efecto, el intercambio de impresiones así facilitado permitirá al clínico, que no siempre está familiarizado con ciertos ensayos ni conoce las razones de su elección, enterarse de los datos obtenidos en los animales; por su parte, podrá explicar al investigador de laboratorio la situación clínica en que ha de utilizarse el medicamento. Conviene que esos intercambios permitan examinar en común los mecanismos por los que la enfermedad puede influir en la acción del medicamento.

La utilización de dosis únicas sin efecto farmacológico o terapéutico permite a veces obtener datos farmacocinéticos. Otras veces, una dosis única o un breve periodo de administración pueden ser suficientes para determinar el potencial farmacodinámico o terapéutico, como en el caso de un anestésico local o general. No necesita entonces el clínico exigir

que se efectúen en animales los extensos ensayos de toxicidad que serían indispensables si el medicamento hubiera de administrarse de modo continuo a cada individuo durante varios días o semanas.

Las circunstancias son tan diversas que no es posible dar instrucciones completas de carácter general. La amplitud de los ensayos en animales deberá determinarse según lo que las circunstancias aconsejen en cada caso.

El clínico y sus colaboradores deben, sin embargo, cerciorarse de que los experimentos preclínicos han sido suficientes y pedir, además, explicaciones detalladas de todos los datos de interés. Se les notificará al fórmula química del medicamento (si se conoce) y sus propiedades fisicoquímicas, con toda la información necesaria sobre su pureza y estabilidad. A su vez, el clínico comunicará confidencialmente los datos de que se dispone a los investigadores encargados de los ensayos preclínicos. La información cambiada entre los investigadores no deberá divulgarse sin permiso de ellos, salvo que la ley lo exija.

El volumen de los datos que cabe facilitar sobre el mecanismo de acción de un medicamento y sobre su absorción, distribución, metabolismo y excreción dependerá mucho del estado actual de los conocimientos en el sector considerado; es ese un aspecto de la cuestión que el clínico ha de tener en cuenta para determinar si los datos relativos a los animales son suficientes.

Antes de administrar por primera vez al hombre un medicamento hay que averiguar cómo y dónde actúa. De esta manera será posible predecir con más seguridad sus efectos farmacológicos o toxicológicos en el hombre.

Una estrecha colaboración entre los investigadores preclínicos y clínicos es particularmente importante para evaluar los primeros resultados obtenidos en el hombre; conviene a veces aplazar o interrumpir el programa clínico mientras se efectúan nuevos experimentos en animales.

Para evitar la duplicación de los riesgos conviene que en esta fase la comunicación entre los investigadores sea lo más directa y rápida posible. Habrá que designar a ese efecto una o varias personas especialmente encargadas de la difusión de informaciones.

### 3.2.2 *Servicios clínicos y de laboratorio*

Los requisitos aplicables a estos servicios varían muy considerablemente según el objetivo fijado. Incumbe al clínico vigilar estrechamente, anotar y evaluar las funciones que pueden ser modificadas por el nuevo medicamento. Por ejemplo, las preparaciones aplicadas a la piel pueden ser absorbidas y pasar a la sangre; en consecuencia, además de observar los cambios cutáneos, será necesario buscar los signos de absorción localizando el medicamento o sus metabolitos en la sangre

o en la orina y sus posibles efectos generales. El ensayo de una preparación destinada, por ejemplo, al tratamiento de la arritmia cardíaca exigirá una compleja instrumentación, así como medios bioquímicos adecuados.

Todos los cambios señalados por el sujeto o localizados en él deberán atribuirse al nuevo medicamento mientras no se tenga una certeza razonable de que se deben a otra causa.

### 3.2.3 *Observaciones clínicas y de laboratorio*

Los investigadores deben estar prevenidos para descubrir no sólo los cambios previsibles por los resultados de los experimentos en animales, sino también las modificaciones imprevistas.

Cuando el medicamento se administra por primera vez al hombre, se tomarán las disposiciones oportunas para anotar las impresiones subjetivas del enfermo y seguirán haciéndose las acostumbradas observaciones de la práctica médica (temperatura, pulso, respiración, orina, función intestinal). En muchos casos podrá considerarse necesario no sólo aumentar la frecuencia de estas observaciones sistemáticas, sino adoptar técnicas más sensibles o completas. Podrán efectuarse exámenes periódicos de la sangre periférica y de las funciones hepática y renal como precaución suplementaria aun cuando los ensayos en animales no hayan dado motivos para prever ninguna alteración en este sentido; en efecto, las pruebas de laboratorio indicarán cualquier anomalía con mayor prontitud que la observación clínica. Convendrá precisar la utilidad real de los ensayos periódicos que suelen efectuarse en estas circunstancias para determinar la toxicidad de los medicamentos.

En general los estudios clínicos iniciales sólo deberán emprenderse cuando sea posible ejercer una estrecha vigilancia. Si se prevé una acción general habrá que disponer de un laboratorio clínico dotado de los medios necesarios para medir una gran diversidad de variables fisiológicas y para efectuar estudios bioquímicos y patológicos (por ejemplo, biopsias de la médula ósea, del hígado, etc.). Naturalmente, el mínimo de medios de que hay que disponer dependerá de la naturaleza de los estudios y de las circunstancias locales; conviene señalar, sin embargo, que el clínico no deberá escatimar esfuerzos para recoger todas las informaciones de interés.

### 3.2.4 *Cualidades del investigador*

El investigador encargado del estudio clínico de un medicamento nuevo debe tener experiencia de la enfermedad a que se destina el medicamento. En principio debe también ser experto en la organización y la ejecución de investigaciones clínicas de carácter científico en el hombre y estar impuesto en los principios de la farmacología y la estadística. Por supuesto, es raro encontrar todas estas cualidades reunidas en un

solo investigador. Por ello los estudios iniciales en el hombre suelen hacerse en grupo o en colaboración con otros expertos. Importa, sin embargo, que cada miembro del grupo posea por lo menos algunos conocimientos generales de las disciplinas de sus colegas; siempre que sea posible, convendrá que el estadígrafo, en particular, haya recibido una formación en estadística médica.

### 3.2.5 *El farmacólogo clínico*

La farmacología clínica es una nueva especialidad que se ha desarrollado en los últimos años. Generalmente, los farmacólogos clínicos han recibido instrucción en farmacología y medicina clínica y tienen un interés especial por la metodología de la experimentación. Naturalmente, el tema de sus investigaciones personales es un sector determinado de la farmacología o una enfermedad, pero poseen suficientes conocimientos de farmacología general para asesorar a otros investigadores clínicos o colaborar con ellos. A veces organizan a escala de hospital sistemas de vigilancia de los efectos secundarios de los medicamentos y preparan programas de enseñanza de la terapéutica.

La mayor parte de los progresos de la terapéutica han sido obra de clínicos que no eran ni son «farmacólogos» en el sentido moderno de la expresión y que sin duda seguirán haciendo importantes aportaciones. De todos modos, el farmacólogo clínico puede desempeñar un papel especial y útil en la evaluación de los medicamentos.

### 3.2.6 *Servicios de farmacología clínica*

Actualmente la mayor parte de los farmacólogos clínicos están destinados en una sección del departamento de medicina o de otro departamento clínico, o bien trabajan a la vez en un departamento de farmacología y en un departamento de medicina. Como la organización de las universidades y de la asistencia médica varía mucho según los países, no es posible formular una recomendación general sobre la situación administrativa de un servicio de farmacología clínica.

El servicio de farmacología clínica debe tener contacto directo con los enfermos y disponer de instalaciones adecuadas de laboratorio. El personal podrá estar compuesto de uno o varios farmacólogos clínicos, farmacólogos y bioquímicos especializados en el metabolismo de los medicamentos. Quizá se pueda organizar un sistema para distribuir la carga financiera entre los diversos departamentos, pero es preferible que todo el personal necesario esté adscrito al servicio de farmacología clínica. Este servicio necesitará recibir asistencia técnica adecuada y probablemente hará aumentar el trabajo en otras secciones, por ejemplo en las de farmacia y archivos médicos.

Por tratarse de una nueva disciplina la farmacología clínica ha sido objeto de atención especial. El Grupo recomienda que se estudie la procedencia de organizar servicios de farmacología clínica a fin de mejorar los medios disponibles para la evaluación clínica de los medicamentos y para formar más personal en ese tipo de trabajo.

### 3.3 Planificación experimental

#### 3.3.1 Elección de sujetos

Según sean los objetivos del estudio, se escogerán sujetos enfermos o sanos. De unos y otros pueden obtenerse datos sobre la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción, así como pruebas de numerosos efectos farmacodinámicos, pero a veces sólo en un sujeto enfermo pueden observarse los efectos deseados, como sucede en el caso de los productos anticancerosos, antiparkinsonianos y antimicrobianos. Lo mismo sucede cuando se trata de observar cómo la enfermedad, por ejemplo una insuficiencia hepática o renal, actúa sobre el medicamento.

Cuando para el ensayo de un medicamento hay que escoger entre voluntarios sanos, voluntarios afectados de la enfermedad estudiada o de otra enfermedad distinta o, excepcionalmente, enfermos que no hayan sido consultados (por ejemplo, enfermos mentales en fase avanzada) la decisión será tomada, después del oportuno examen, por un grupo bien informado y no solamente por el investigador. La elección dependerá de una gran diversidad de factores y especialmente de los riesgos probables. Si se estima que éstos son importantes, será quizá preferible escoger un sujeto al que la administración del medicamento pueda resultar beneficiosa. Este punto de vista lleva a veces a tomar enfermos que no responden a la terapéutica corriente. Por justificado que dicho razonamiento pueda parecer al principio, no hay que olvidar que es posible perder un medicamento útil si se abandona después de haber sido ensayado únicamente en enfermos que no han respondido a los tratamientos existentes.

Si se decide no aceptar como sujetos a esos enfermos, podrán pedirse voluntarios procedentes de grupos aparentemente sanos o que padezcan una enfermedad distinta a la estudiada, pero en todos los casos habrá que tener debidamente en cuenta las obligaciones éticas, los factores técnicos y las actitudes del medio social en que se trabaja. No hay que olvidar tampoco que tales grupos de voluntarios no siempre son representativos del conjunto de la población.

La utilización de los siguientes grupos plantea cierto número de problemas :

a) *Niños*. En general los medicamentos nuevos se evaluarán inicialmente en adultos. También se operará con adultos en los estudios terapéu-

uticos ulteriores. Sin embargo, en el caso de los productos específicamente destinados a la pediatría, los primeros ensayos de eficacia deben efectuarse en niños.

b) *Mujeres en edad de procrear.* Por los riesgos que el ensayo puede representar para el feto es preferible excluir al comienzo de los estudios iniciales a las mujeres que estén o puedan estar embarazadas. Si se trata de medicamentos especialmente destinados a las embarazadas habrá que efectuar en ellas los primeros estudios clínicos de eficacia.

c) *Personas afectas de una enfermedad mortal.* No es aconsejable estudiar por primera vez un medicamento nuevo en personas mortalmente enfermas, pues el precario estado fisiológico del sujeto puede encubrir los efectos tóxicos o terapéuticos. Ahora bien, si se trata de determinar los efectos de un medicamento en estados morbosos que solamente se dan en personas mortalmente enfermas, es evidente que los ensayos clínicos sólo tendrán valor si se efectúan en esos enfermos. Si un enfermo grave es suficientemente lúcido y se ofrece voluntario para un experimento «no terapéutico», se aceptará su participación siempre y cuando el objeto y el plan del ensayo hayan sido examinados por un grupo impuesto en las circunstancias del caso.

d) *Voluntarios en situaciones especiales.* Es posible que las personas en situación de dependencia (por ejemplo, estudiantes o prisioneros) se sientan coaccionados si se les invita a participar voluntariamente en ensayos de medicamentos. Habrá, pues, que proceder con especial cuidado al aceptar voluntarios en esas situaciones; conviene que un grupo de médicos y de especialistas examinen previamente la finalidad y el plan del ensayo.

e) *Enfermos y retrasados mentales.* Véase la sección 4.1.

### 3.3.2 *Número de sujetos*

El número de sujetos necesarios para reunir sobre un nuevo medicamento suficientes elementos de juicio que justifiquen la ejecución de un ensayo terapéutico metódico varía considerablemente según las circunstancias. Algunas veces, la decisión dependerá de la semejanza con otros productos ya en uso. Los resultados del primer experimento son siempre de gran importancia en ese sentido.

### 3.3.3 *Posología y vías de administración*

Para descubrir los efectos farmacológicos o el posible valor terapéutico de un nuevo medicamento, pueden administrarse dosis únicas<sup>1</sup> que se aumentan progresivamente hasta que aparezca un efecto, deseado

<sup>1</sup> La dosis única puede a veces fraccionarse en un corto periodo de administración.

o no. De ordinario, los experimentos deberán hacerse en sujetos diferentes para evitar los riesgos suplementarios que pudieran resultar de una administración repetida.

La dosis eficaz prevista se calculará tomando como base los estudios en animales y en función del peso y de la superficie corporales, de la concentración de plasma o, mejor aún, del metabolismo, la distribución y la eliminación del medicamento.

Generalmente, en las administraciones iniciales al hombre es prudente empezar con una pequeña fracción de la dosis eficaz prevista; el farmacólogo debe calcular la dosis eficaz para el hombre fundándose en los experimentos hechos con animales, pero el clínico no debe aceptarla sin tener debidamente en cuenta las diferencias fisiológicas entre aquéllos y el hombre.

Por regla general, deberá fijarse en los primeros experimentos una dosis límite, pero a medida que se vaya adquiriendo experiencia podrá aumentarse progresivamente la dosis hasta que se advierta un efecto tóxico o hasta que haya quedado bien definida la curva de respuesta a las dosis terapéuticas. La ausencia de respuesta puede deberse a la fijación por las proteínas de la sangre o al nivel de los tejidos, o bien a otros factores que influyan en la distribución, el metabolismo o la eliminación del medicamento o en la tolerancia tisular.

En general, son mayores las probabilidades de predecir con acierto por medio de estudios en animales los efectos de un medicamento en el hombre, que la dosis precisa cuya administración producirá esos efectos; en otras palabras, las diferencias entre especies suelen ser más de orden farmacodinámico que farmacocinético.

La vía de administración se escogerá en función de los conocimientos que se posean sobre el medicamento y del uso a que se destina. Por razones de seguridad y comodidad, la administración inicial se suele hacer por vía oral casi siempre, pero en casos especiales quizá sea preferible la vía intravenosa, sea porque permita una mejor vigilancia o porque resulte más adecuada a los fines a que se destina el medicamento. Cuando así convenga, podrá recurrirse a otras vías: aplicaciones tópicas, inhalaciones, etc.

#### 3.3.4 *Duración de la administración*

No existe ninguna base científica sólida para determinar la duración de los ensayos de toxicidad crónica que han de efectuarse en animales antes de que se emprendan estudios en el hombre. La inducción de enzimas que metabolizan el medicamento o la tolerancia tisular puede de hecho encubrir la toxicidad en los estudios prolongados.

Utilizando una gran variedad de dosis y gran número de animales de las especies apropiadas pueden obtenerse las informaciones esenciales

en una semana o en unos meses. Salvo en lo que respecta a ciertos aspectos de la reproducción humana, a los efectos genéticos o a la carcinogénesis, rara vez es necesario prolongar más de unos meses los ensayos de toxicidad.

El Grupo señala a título de orientación que puede estar justificado administrar en dosis única un medicamento nuevo al hombre unas semanas después de haber efectuado cuidadosamente en animales estudios toxicológicos bien organizados. En cambio, no se debe administrar al hombre por periodos prolongados un medicamento que no haya estado sometido a experimentación en animales entre tres y seis meses.

### 3.3.5 *Estudios farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo, eliminación)*

Los medios técnicos necesarios para estos estudios son actualmente limitados y en general insuficientes. Es, pues, indispensable establecer técnicas sensibles para medir las concentraciones de los medicamentos y sus metabolitos.

El estudio de la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación contribuye a la seguridad y a la eficacia de los ensayos en el hombre, permite alcanzar antes posologías precisas, hace más previsible el efecto de la enfermedad sobre la acción del medicamento y ayuda a los especialistas encargados de las investigaciones preclínicas a idear experimentos de laboratorio que aporten un mayor volumen de datos.

La actividad farmacodinámica no suele ser perceptible durante los primeros ensayos en el hombre, a causa de las pequeñas dosis utilizadas; en el caso de algunos medicamentos, como los antimicrobianos, sólo después de un periodo de utilización continua es posible advertir algunos efectos. Los estudios farmacocinéticos pueden resultar entonces particularmente útiles.

### 3.3.6 *Estudios farmacodinámicos (efectos biológicos y terapéuticos)*

Para reducir al mínimo los riesgos en el hombre es indispensable disponer de métodos que permitan localizar, en cuanto aparezcan, los efectos farmacodinámicos previstos o imprevistos. Habrá que emplear siempre las técnicas más sensibles, que exigen a veces un material complejo y un personal idóneo.

Como los detalles varían según el efecto previsto, no hace falta tratar aquí la cuestión con más detenimiento.

### 3.3.7 *Testigos*

Cuando se administra por primera vez al hombre un medicamento en dosis única se trata sobre todo de determinar la inocuidad del producto, de observar una acción farmacodinámica y de examinar las pro-

piedades farmacocinéticas, mas bien que de efectuar un experimento terapéutico controlado. Por consiguiente suele servir de testigo el estado del sujeto antes de la administración.

No procede en esta fase efectuar un experimento comparativo controlado. Sin embargo, es útil a veces que el enfermo no sepa en qué momento se administra efectivamente el medicamento. Se evitarán así los efectos (sobre el sistema cardiovascular, por ejemplo) de las reacciones psicológicas a que puede dar lugar el hecho de que el enfermo sepa que acaba de recibir un medicamento nuevo. Debe señalarse, sin embargo, que las consideraciones de ética y de seguridad son predominantes y que nada ha de hacerse que pueda ir en contra de ellas por deseable que ello sea desde el punto de vista científico.

Cuando los estudios iniciales están bien adelantados quizá sea oportuno introducir testigos, como el empleo de placebos, para cerciorarse de que los cambios registrados se deben realmente al medicamento. Con esto no aumentan necesariamente los riesgos.

### 3.3.8 *Interacciones*

Durante los estudios iniciales en el hombre, conviene, si es posible, que el sujeto sólo reciba el medicamento que se está ensayando. Los investigadores deben tener presentes las complicaciones causadas por otros medicamentos, prescritos o no, así como por los remedios caseros, el alcohol, la cafeína, la nicotina, los alimentos, etc. De todos modos, a medida que se amplíen los estudios, los enfermos recibirán inevitablemente otros medicamentos al mismo tiempo que el producto ensayado.

Naturalmente, no se puede exigir que se estudien en animales las interacciones con todos los medicamentos posibles. Sin embargo, antes de proceder a ensayos en el hombre hay que estudiar en el laboratorio dos clases de interacción, a saber :

a) las interacciones del medicamento nuevo y las sustancias que por tener indicaciones análogas es probable que sean administradas a los enfermos;

b) las interacciones con otros medicamentos químicamente afines al medicamento nuevo o semejantes a él en lo que respecta al metabolismo, la fijación por las proteínas, etc.

Un Grupo Científico de la OMS sobre los Principios Aplicables al Estudio Preclínico de la Inocuidad de los Medicamentos ha recomendado que se estudien los efectos de la interacción de los medicamentos cuando las preparaciones contengan más de un medicamento y «cuando los ensayos iniciales en el hombre exijan que el medicamento nuevo se administre al mismo tiempo que otro».<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, **341**, 16.

Se conocen y han de tomarse en consideración varios mecanismos importantes de la interacción de los medicamentos:

Ciertos medicamentos se fijan en el intestino y resultan por ello inactivos (tal es el caso de la fijación de la tetraciclina por las sales de aluminio y de calcio). Las variaciones de la flora bacteriana pueden también modificar la absorción del medicamento.

La absorción puede aumentar si se inhibe la descomposición en la mucosa intestinal (por ejemplo, ciertos simpatomiméticos en los alimentos y algunos medicamentos simpatomiméticos en presencia de inhibidores de la monoaminoxidasa).

Los medicamentos que se fijan fuertemente a las proteínas plasmáticas pueden desplazar a otros medicamentos fijados por las proteínas y ocasionar así un aumento temporal de la porción libre (activa) en el plasma (por ejemplo, el clofibrato puede desplazar al dicumarol).

La interacción de los medicamentos puede producirse en el receptor por combinación o competición. En otros casos, se produce un aumento recíproco de los efectos entre medicamentos de actividad estrechamente afín (por ejemplo, alcohol, barbitúricos, fenotiacinas y estupefacientes). Algunos medicamentos neutralizan los efectos terapéuticos de otros (por ejemplo, la imipramina inhibe el efecto de la guanetidina).

Los medicamentos metabolizados por enzimas de microsomas pueden metabolizarse más rápidamente si otro medicamento hace aumentar su actividad enzimática (por ejemplo, los barbitúricos aceleran el metabolismo del dicumarol).

Los medicamentos pueden competir por los mecanismos de excreción en el riñón o en el hígado y retrasar así la eliminación (por ejemplo, la probenecida y la penicilina).

Las interacciones de medicamentos pueden dar lugar a una anormal relación huésped-parásito (por ejemplo, efecto sobre la amibiasis de agentes que modifican la motilidad intestinal o la flora bacteriana).

También pueden producirse interacciones de medicamentos con otros dispositivos terapéuticos (por ejemplo, acción de los simpatomiméticos en los enfermos que llevan un marcapasos cardiaco).

### 3.3.9 Documentación

Conviene llevar un registro detallado y completo de todos los estudios que se emprendan. Los datos relativos a la inocuidad y a la eficacia se comunicarán de la manera más rápida y completa posible al patrocinador del medicamento y a los demás investigadores interesados.

Los datos acumulados en los estudios iniciales han de ser suficientes para decidir acerca de la procedencia de un ensayo terapéutico metódico. Durante todo ese periodo se mantendrá el contacto con los responsables de los estudios preclínicos y, cuando así proceda, se pedirá la ejecución

de nuevos experimentos en animales con objeto de esclarecer ciertos hechos observados en el hombre.

#### 4. CUESTIONES ETICAS Y JURIDICAS <sup>1</sup>

Omnipresentes en la evaluación de los medicamentos, los problemas éticos y jurídicos de la experimentación en el hombre no son, sin embargo, privativos de esta esfera de actividad. Por ello no se ha intentado hacer en este informe una exposición detallada de la cuestión.

La investigación en el hombre tiene aspectos éticos que revisten una importancia considerable en la planificación y ejecución de los experimentos. Para ser satisfactoria, la investigación debe descansar sobre una sólida base moral.

Los contactos frecuentes entre grupos de investigadores competentes ayudarán a esclarecer estas cuestiones y a organizar estudios críticos o sistemas de vigilancia. Para evaluar las cuestiones éticas importa conocer bien la finalidad y la naturaleza de la investigación.

Una interpretación rígida y legalista de los códigos y reglamentos puede entorpecer la introducción ordenada y racional de nuevos agentes terapéuticos. El estudio de la finalidad y del plan del ensayo y de los datos preliminares por comités locales de investigación compuestos de médicos e investigadores experimentados («grupos paritarios») puede proteger al enfermo y al investigador con más eficacia que las leyes. El Grupo espera que estos estudios sean más frecuentes en el porvenir. Cuando existe un organismo *oficial* encargado de aprobar los ensayos en voluntarios sanos o en enfermos importa que aquél esté compuesto de médicos; tal organismo podría ser, por ejemplo, un comité de un consejo de investigaciones médicas.

En algunos países el empleo de animales para la investigación está sujeto a importantes restricciones y en otros se ha propuesto la aplicación de medidas análogas. Firmemente partidario de que se dé a los animales un tratamiento humanitario, el Grupo no puede, sin embargo, ocultar su inquietud ante la eventualidad de que se apliquen medidas susceptibles de retrasar los progresos de la terapéutica.

##### 4.1 Consentimiento de los sujetos

Normalmente hay que poner en conocimiento del sujeto la naturaleza y la finalidad del ensayo y sus posibles riesgos y beneficios. Se le expondrán con franqueza los datos esenciales, evitando explicaciones

<sup>1</sup> Por razones de comodidad se examinan en esta sección los aspectos éticos y jurídicos tanto de los estudios iniciales como de los ensayos terapéuticos.

demasiado detalladas y técnicas que no servirían más que para confundirle. Conviene, por lo general, obtener un consentimiento escrito, pero no hace falta consignar en él todas las explicaciones que deben darse al sujeto para enterarle de los riesgos y objetivos del ensayo.

En la medida en que ello sea compatible con los intereses del enfermo, se procurará obtener su libre consentimiento o, en caso de incapacidad jurídica, el de su representante legal. Para los enfermos aquejados de psicosis o retraso mental grave habrá que recurrir quizá a un procedimiento especial, variable según los países y que puede consistir, por ejemplo, en una consulta con el médico de cabecera, con expertos y con la familia o el representante legal.

Si, como ocurre a veces, el médico considera que el consentimiento consciente es o imposible de obtener o perjudicial para el enfermo, se consultará con un grupo de médicos y otros especialistas (« grupo paritario ») con objeto de proteger los intereses del paciente.

#### **4.2 Seguridad de los sujetos**

Los riesgos son muy pequeños cuando la investigación clínica está a cargo de investigadores competentes que disponen de medios adecuados y los sujetos están sometidos a estrecha vigilancia. Es indispensable, sin embargo, que en el momento de preparar los estudios se prevean los medios necesarios para hacer frente a todo posible efecto secundario. El bienestar del sujeto debe anteponerse siempre a los fines de la investigación. Al menor signo de daño importante, se interrumpirá inmediatamente la administración del medicamento y se adoptarán las oportunas medidas terapéuticas.

#### **4.3 Retribución de los sujetos**

En algunos sitios se retribuye la participación de los sujetos en la investigación, sea como estímulo, sea como recompensa accesorio. Para que la recompensa no induzca a los sujetos a someterse a riesgos exagerados, se pedirá a personas ajenas a la investigación que examinen el protocolo y decidan sobre la procedencia del estudio prescindiendo de toda consideración de recompensa.

#### **4.4 Pago de los gastos**

Cuando se efectúa un ensayo durante el tratamiento médico, los gastos que excedan de los gastos médicos corrientes deberán atenderse con subvenciones del fabricante, de las autoridades o de otras procedencias.

#### 4.5 Retribución de los investigadores

Muchos investigadores participan en estudios sobre medicamentos sin recibir una remuneración especial. Si la investigación entorpece el ejercicio de las funciones profesionales normales, se podrá retribuir al médico mismo o al establecimiento para el que trabaja o en el que se efectúa la investigación. También puede ser necesario o conveniente retribuir al personal profesional (médicos, enfermeras) por el tiempo dedicado después del horario normal de trabajo a redactar informes, llenar formularios, etc. Todos los pagos efectuados a título personal deberán notificarse a los grupos encargados de evaluar las investigaciones.

#### 4.6 Indemnización por daño

La ley no puede amparar al investigador culpable de negligencia, ni fuera justo que lo hiciera. La responsabilidad por negligencia constituye una buena salvaguardia contra la incompetencia y la falta de escrúpulo. Sin embargo, puede ocurrir que en el curso de la investigación se produzcan lesiones o accidentes perjudiciales para la salud, pero en ningún modo achacables a negligencia.

No se han tomado en consideración las necesidades de las personas que han sufrido daños en el curso de un experimento moralmente irreprochable. Hay que encontrar algún medio, como podría ser un sistema de seguro, que garantice el pago de la asistencia médica cuando sea necesario y de una indemnización adecuada cuando un sujeto participante sufre una lesión o fallece en el curso del ensayo, haya habido o no negligencia y sin perjuicio de la responsabilidad a que hubiere lugar. El costo de esta protección se considerará como parte de los gastos normales de la investigación clínica.

### 5. ENSAYOS TERAPEUTICOS METODICOS <sup>1</sup>

Trata esta sección de los estudios emprendidos después de decidir que el potencial terapéutico y la inocuidad de un medicamento justifican un ensayo metódico y organizado sobre bases científicas para determinar la utilidad del nuevo producto y compararlo con los ya existentes. En el Anexo de la página 34 figura una breve lista de publicaciones donde se dan instrucciones más detalladas sobre la organización y la ejecución de ensayos terapéuticos.

---

<sup>1</sup> Los principios enunciados en esta sección se aplican también, en general, a los ensayos profilácticos.

## 5.1 Objeto y método

El objeto de un ensayo terapéutico metódico es determinar si un medicamento tiene un efecto útil para el tratamiento o la prevención de una enfermedad y comparar su eficacia y toxicidad con las de otros medios terapéuticos (medicamentos, tratamiento quirúrgico, psicoterapia, tratamiento dietético, etc.). El ensayo ha de organizarse de manera que las comparaciones sean, en la mayor medida posible, precisas, informativas y convincentes.

Por lo general, un ensayo terapéutico se emprende con el propósito de decidir si un medicamento nuevo tiene un valor mayor o menor que el tratamiento administrado de ordinario. Ahora bien, el investigador ha de procurar muchas veces resolver otras cuestiones. Tratará, por ejemplo, de determinar por qué unos enfermos responden a un tratamiento y otros no. ¿Cuáles son las características del enfermo que condicionan este resultado? Para responder a esta pregunta, extremadamente difícil, es necesario a veces reunir abundante información sobre cada enfermo antes de comenzar el ensayo. Terminado éste, tal vez sea posible comparar las características de los enfermos que respondieron bien al tratamiento con las de los que no respondieron. Por supuesto, esta labor resultará mucho más fácil si se sospecha desde el principio que ciertas características particulares pueden influir en el resultado; la investigación puede tener así límites más precisos.

## 5.2 Plan del experimento

### 5.2.1 Planteamiento de la cuestión

La primera etapa de la organización de un ensayo terapéutico consiste en formular las preguntas a que se espera responder. Esas preguntas han de ser pocas y se formularán con la mayor precisión. El inconveniente manifiesto es el derivado de la necesidad de circunscribirse a cuestiones específicas que no se prestan a la generalización. En cambio, si las preguntas son demasiado complejas, el investigador no podrá llegar a conclusiones firmes al término del ensayo, pues se encontrará con un número de respuestas vagas, basadas cada una de ellas en muy pocas observaciones.

En resumen, antes de empezar el ensayo ha de definirse con toda exactitud su verdadera finalidad, precisando en particular los extremos siguientes: enfermos que participarán en el ensayo, tratamiento que recibirán y exámenes a que serán sometidos para seguir la evolución de la enfermedad y evaluar los efectos del medicamento.

### 5.2.2 Selección de los enfermos

A este respecto el investigador tendrá que tomar en consideración ciertas cuestiones, como la exactitud del diagnóstico, la gravedad de la enfermedad, los antecedentes terapéuticos que pueden modificar la evolución de aquélla y falsear el resultado del ensayo, la procedencia de fijar límites de edad (excluyendo, por ejemplo, a los niños o a las personas de edad avanzada), la inclusión o exclusión de los que padezcan enfermedades distintas de la estudiada, etc.

Naturalmente, no se aplicarán criterios tan rígidos que limiten indebidamente el número de enfermos disponibles para el ensayo o restrinjan tanto el alcance de las conclusiones que éstas resulten de muy poca utilidad para la práctica médica.

### 5.2.3 Elección y medición de las variables

La elección de las variables que han de medirse dependerá de la enfermedad estudiada. En algunos casos tendrá preponderancia el estado del corazón, en otros la inflamación y los dolores articulares, etc., etc. Los métodos de medición no se modificarán durante el ensayo. Tampoco han de variar los criterios de evaluación del estado del enfermo.<sup>1</sup> Antes de que empiece el ensayo hay que establecer definiciones claras de los métodos, los criterios, los tiempos de medición y la evaluación clínica. Tales métodos, criterios y horarios se observarán con el mayor rigor posible. Cada desviación de la regla establecida disminuye la eficacia del ensayo.

En materia de psicofarmacología, donde por la naturaleza de las variables son difíciles o carecen de interés las evaluaciones objetivas, tal vez resulte útil adoptar un sistema de evaluación de los síntomas. El empleo de nuevas técnicas e instrumentos tal vez ayude con el tiempo a evaluar cuantitativamente los signos y síntomas psiquiátricos.

Por supuesto, las mediciones deberán efectuarse siempre con el mismo cuidado y precisión en todos los grupos, sean o no tratados con un medicamento nuevo.

### 5.2.4 Formación de grupos y estratificación

Los métodos para la distribución de enfermos por grupos y de medicamentos por enfermos pueden estar viciados por tendencias conscientes o inconscientes si su elección depende de un médico. Para evitar este peligro es indispensable aplicar algún método de distribución

<sup>1</sup> El ensayo puede, por supuesto, tropezar con dificultades imprevistas que obliguen a modificar considerablemente los métodos de medición o los criterios de evaluación; en tales casos, habrá que comenzar de nuevo el experimento y descartar los datos ya reunidos.

al azar. A ese efecto, suele recurrirse al empleo de cuadros numéricos aleatorios en los que cada dígito o cada combinación de determinado número de dígitos tiene las mismas probabilidades de elección.

Si se dispone de datos de base sobre las diferentes variables, « la estratificación » de esos datos puede aumentar la especificidad de las comparaciones y conclusiones. En otras palabras, se puede subdividir (estratificar) la muestra inicial de enfermos en subgrupos más homogéneos y retirar una muestra al azar de cada uno de ellos para la distribución de los tratamientos. La submuestra puede ser o no proporcional al número de unidades del subgrupo.

Existen tablas especiales de permutación aleatoria de pequeños números que pueden utilizarse para obtener grupos de igual importancia cuando se estudia una afección rara.

La distribución al azar tiene un doble fin : 1) conseguir que los grupos de sujetos tengan la mayor homogeneidad posible en lo que respecta a todas las variables distintas del tratamiento en estudio, y 2) dar una justificación científica a la aplicación e interpretación de las pruebas estadísticas de probabilidad y significación.

Es con frecuencia necesario encubrir el tratamiento por medio de un sistema de claves a fin de garantizar el « anonimato » del ensayo. El mejor sistema de cifrado es el individual, en el que se utilizan letras o números diferentes para cada sujeto, de manera que si, por cualquier razón (posibles riesgos para el sujeto, por ejemplo), es necesario comunicar al investigador qué tratamiento se ha administrado en determinado caso, los medicamentos recibidos por otros participantes no quedarán automáticamente identificados.

A veces es inevitable interrumpir el tratamiento, como sucede en los casos de reacción grave. Será necesario, sin embargo, seguir considerando a estos enfermos como participantes en el ensayo ya que su omisión podría dar lugar a comparaciones erróneas.

#### *5.2.5 Control por administración de un tratamiento clásico o de un placebo*

Para evaluar cuantitativamente los efectos terapéuticos o tóxicos de un medicamento nuevo cabe recurrir a dos puntos de referencia : el placebo y el medicamento (o los medicamentos u otras formas de terapéutica) que se considere como el mejor de los tratamientos existentes. Se utilizará el placebo o el medicamento, o se recurrirá a ambos, según sean la naturaleza de la enfermedad, los medicamentos ya utilizados, el estado de la metodología experimental y los objetivos del estudio. El placebo puede tener importancia decisiva para la interpretación de un estudio cuando un medicamento nuevo ha dado resultados semejantes o inferiores a los de los medicamentos clásicos. Sin embargo, ni siquiera en estos casos el empleo del placebo es obligatorio; el establecimiento

de curvas de dosis-respuesta para el medicamento nuevo y los medicamentos clásicos hará innecesario el placebo y dará mejor idea del medicamento nuevo que un ensayo en que se utilice un placebo como testigo y se administren dosis únicas.

El placebo pone de manifiesto dos clases de fenómenos. El más conocido es el efecto de la capacidad de sugestión, de la personalidad, de las actitudes, de las ideas preconcebidas y de otras predisposiciones del enfermo, del investigador o del observador que tienden a destacar o a empequeñecer la importancia del tratamiento, a encubrir los efectos secundarios o a destacar efectos nocivos que nada tienen que ver con el tratamiento.

El placebo permite, además, seguir la evolución espontánea de la enfermedad o de los síntomas estudiados y vigilar los efectos que se producen con independencia de los tratamientos en estudio. Para poder determinar la contribución relativa de la evolución espontánea y de los efectos independientes del tratamiento a la tasa general de « éxito » o de « toxicidad » del placebo es menester utilizar durante cierto periodo del estudio un grupo de enfermos que no reciban ninguna clase de tratamiento (ni siquiera placebo). Ahora bien, en la mayor parte de los casos esta distinción no tiene importancia para el investigador y el placebo seguirá siendo un medio importante de distinguir un auténtico efecto farmacológico de los efectos psicológicos de la medicación o de los cambios fortuitos que se producen con el tiempo.

El placebo debe parecerse en todo lo posible al tratamiento activo por su aspecto, sabor, etc. Se ha sugerido la utilización de placebos que contengan medicamentos que imiten los tratamientos secundarios de los tratamientos activos; pero la dificultad de producir tales « placebos activos » y la imposibilidad de predecir con seguridad sus efectos positivos o negativos, desaconsejan su utilización desde el doble punto de vista científico y ético.

*Técnicas de doble y simple anonimato.* Se utiliza la expresión « doble anonimato » para describir un ensayo en el que la naturaleza del tratamiento recibido por un sujeto en un momento dado sea desconocida tanto para el sujeto como para el observador. Esta precaución protege contra las ideas preconcebidas y las anticipaciones de uno y otro y es con frecuencia necesaria para que el ensayo sea válido y los resultados susceptibles de interpretación.

Se tomarán siempre las disposiciones necesarias para que el observador pueda averiguar inmediatamente qué medicamento se ha administrado, si así lo exige el interés del enfermo. Debidamente aplicada, la técnica de doble anonimato no es en modo alguno contraria a la ética.

La expresión « simple anonimato » se aplica a un ensayo en el que uno de los participantes, generalmente el sujeto en lugar del observador

o del investigador, no sabe qué tratamiento está recibiendo en un momento dado. Esta técnica es casi siempre menos satisfactoria que la de doble anonimato, pues lo poco que se gana en comodidad compensa mal la posible pérdida de rigor en el estudio.

El término « triple anonimato » se utiliza en varios sentidos, ninguno de los cuales presenta interés particular desde el punto de vista de los ensayos clínicos.

*Comparaciones en un mismo enfermo.* Algunas veces puede ser conveniente utilizar a un sujeto como « su propio testigo », es decir, someterle a los diversos tratamientos estudiados y comparar sus reacciones. Esta técnica sólo es eficaz si hay menos variación en el mismo sujeto en diferentes momentos que entre varios sujetos (por ejemplo en la artritis crónica y en la enfermedad de Parkinson). Si no es este el caso, la comparación en un mismo enfermo puede ser inútil e inducir a error. Por ejemplo, si un enfermo de neumonía es tratado con un antibiótico eficaz de nada servirá interrumpir el tratamiento al cabo de unos días y administrar en su lugar un medicamento de ensayo; el estado del paciente habrá cambiado tanto desde el comienzo del tratamiento que será preferible administrar el segundo tratamiento a otro enfermo desde el comienzo de la afección.

*Testigos simultáneos y retrospectivos.* En las comparaciones entre varios enfermos es preferible constituir simultáneamente el grupo de ensayo y el grupo testigo. Será más probable así que las fluctuaciones, conocidas o no, de la enfermedad, del medio ambiente y del tipo de enfermo admitido estén igualmente representadas en cada grupo.

Si se utilizan como testigos enfermos tratados anteriormente, será mucho menor la probabilidad de que el grupo tratado y el grupo testigo sean equivalentes.

Los testigos simultáneos son particularmente importantes cuando la evolución de la enfermedad o de los síntomas es variable y cuando cambian con frecuencia la clase de enfermo que ha de escogerse o el medio ambiente. Ahora bien, si el pronóstico es bastante constante, se pueden utilizar testigos retrospectivos cuyo empleo acaso sea el único moralmente aceptable.

#### 5.2.6 *Ensayos con muestra fija y ensayos secuenciales : volumen de la muestra*

Una vez emprendido un ensayo terapéutico, la decisión de terminarlo se tomará sin que influyan en ella los prejuicios del observador sobre lo que pueda o deba ser el resultado. Conviene a ese fin determinar de antemano el número de enfermos que han de ser tratados; este procedimiento constituye el ensayo con una muestra fija, una variante del cual

consiste en tratar a todos los enfermos admisibles que se presenten en determinado periodo de tiempo.

Cabe también analizar los resultados a medida que se van produciendo. Este análisis secuencial tiene la ventaja de requerir, por término medio, menos enfermos que los análisis practicados cuando ya se ha hecho un número de observaciones previamente determinado, lo que tiene interés desde el punto de vista ético en casos de enfermedad grave. Un inconveniente de esa técnica es la necesidad de decidir sobre los resultados aplicando en el caso de cada enfermo un criterio bien definido y no fundándose en la evaluación de múltiples variables. Además, los márgenes de confianza de las diferencias son muy amplios, ya que el ensayo puede terminar cuando sólo se ha estudiado un pequeño número de enfermos. El análisis secuencial es una técnica relativamente nueva cuya adecuada utilización exige sólidos conocimientos de estadística.

Incluso en los ensayos con una muestra fija es posible que el investigador desee de cuando en cuando analizar los resultados que van acumulándose. Este análisis podrá ser útil, pero conviene no olvidar que invalida las pruebas clásicas de significación y no puede utilizarse en sustitución del análisis secuencial.

Es con frecuencia difícil decidir cuantos enfermos deben participar en un ensayo con muestra fija. La decisión es incluso imposible si no se tiene una idea aproximada de la diferencia previsible y de la que se consideraría significativa.

Generalmente el clínico y el estadígrafo deben consultarse acerca de estos dos puntos. Una vez que hayan tomado también en consideración el número de enfermos que probablemente participarán en el ensayo en un plazo razonable y la precisión con que podrán medirse las diferencias clínicas, el estadígrafo podrá ayudar al clínico a escoger el número de sujetos que ofrezca buenas probabilidades de alcanzar el objetivo fijado.

#### 5.2.7 *Posología fija o posología variable*

En los ensayos terapéuticos se utiliza con frecuencia una dosis uniforme. Este procedimiento es satisfactorio cuando hay una seguridad razonable de que las dosis serán suficientemente altas para resultar a la vez eficaces e inocuas, no obstante las variaciones individuales (como ocurre con algunos medicamentos antiinfecciosos), y cuando se tienen razones para creer que el plan del ensayo permitirá localizar los cambios previstos.

Sin embargo, en la práctica clínica es con frecuencia indispensable adaptar la dosis a cada enfermo, como sucede en caso de hipertensión o cuando hay que administrar antibióticos en presencia de una enfermedad renal. Será necesaria entonces la adaptación del tratamiento a cada individuo en el curso del ensayo terapéutico. Aun cuando se compliquen

así el plan y la marcha del ensayo, no cabe eludir esa medida si se quiere que los resultados sean utilizables en clínica general.

A veces se ensayan dos dosis fijas del medicamento, lo que ofrece la ventaja de que cuando aparece una diferencia se obtienen indicaciones sobre el medicamento y sobre la sensibilidad del ensayo. Se corre en cambio el riesgo de ampliar la magnitud de éste hasta el punto de que resulte impracticable.

#### 5.2.8. *Formulación farmacéutica*

Cualquier cambio en el procedimiento de fabricación o de la formulación farmacéutica de un medicamento puede influir considerablemente en sus propiedades biológicas. A veces es necesario repetir algunos de los primeros estudios.

#### 5.2.9. *Ensayo de varios tratamientos combinados*

Conviene a veces proceder al ensayo de diversos medicamentos combinados. Las combinaciones de medicamentos pueden destinarse a disminuir las dosis individuales, a reducir al mínimo la toxicidad (por ejemplo, hipotensores y diuréticos), a potenciar o activar un agente por medio de otro (por ejemplo, acidificantes y ácido mandélico) o a resolver problemas de solubilidad. La finalidad esencial de un medicamento exige a veces que se administre con otros medicamentos conocidos o nuevos (por ejemplo, corticosteroides en el shock de origen infeccioso).

En el ensayo de medicamentos diversos hay que tomar precauciones especiales para tener en cuenta la toxicidad de cada producto, la interacción bioquímica y la interacción en la enfermedad. Los ensayos deben concebirse de modo que permitan esclarecer las cuestiones principales.

Han de aplicarse los mismos criterios cuando se compara la acción de los medicamentos con la terapéutica no medicamentosa (por ejemplo, con la dieta y el reposo en la úlcera péptica o con el estímulo eléctrico en la atonía de la vejiga).

#### 5.2.10. *Ensayos descentralizados*

Son muchas las enfermedades que un solo investigador puede no ver con frecuencia. La organización de un ensayo en varios centros permite admitir y tratar a un número suficiente de enfermos en un periodo relativamente corto. También es posible así disponer de datos sobre la uniformidad de los resultados obtenidos. La demostración de que un medicamento tiene o no valor terapéutico es más convincente si la aportan seis investigadores que si proviene de uno solo, cualesquiera que sean las indicaciones de la prueba estadística de significación. Esta ventaja sólo puede adquirirse si todos los investigadores participantes se atienen estrictamente al plan del ensayo y si cada centro trabaja con un número

suficiente de enfermos para que pueda hacerse un análisis separado. A veces es muy difícil conseguir la uniformidad requerida para que todas las observaciones, mediciones, interpretaciones, etc. se hagan de manera sistemática y semejante. Por ello es indispensable que una organización central inspeccione los diversos centros durante el ensayo y les tenga al corriente de la marcha del estudio en los restantes.

#### 5.2.11 *Duración del ensayo*

Un ensayo corto, por ejemplo, el tratamiento de una enfermedad aguda en unos días o semanas, es relativamente fácil. En cambio, un ensayo que dure meses e incluso años, como en el caso de las enfermedades crónicas, plantea numerosos problemas. En efecto, puede ser indispensable cambiar con el tiempo el tratamiento de los enfermos que no responden al medicamento nuevo o recurrir durante el ensayo a un tratamiento todavía más reciente que impida proseguir el ensayo del primer medicamento; también puede ocurrir que con el tiempo se pierda de vista a un número tan elevado de enfermos que los resultados obtenidos con los restantes sean de dudosa utilidad. El investigador debe, en consecuencia, reflexionar con detenimiento sobre todos esos problemas y sobre las posibles soluciones antes de emprender un ensayo que será necesariamente prolongado.

Los estudios a largo plazo son sin duda alguna indispensables para evaluar los medicamentos destinados al tratamiento o a la prevención de las enfermedades crónicas.

#### 5.2.12 *Documentación*

Antes de emprender un ensayo terapéutico hay que exponer con detalle en una declaración escrita la cuestión o las cuestiones que se trata de esclarecer, el tratamiento o los tratamientos que han de utilizarse y las evaluaciones que será menester practicar. En esta declaración se facilitarán datos sobre los enfermos que han de admitirse y sobre su distribución entre los diferentes grupos de tratamiento. Será preciso además especificar las técnicas de medición y el momento en que las mediciones hayan de efectuarse. El estadígrafo médico tiene a este respecto una importante intervención. El personal de laboratorio deberá también ser consultado acerca de ciertas cuestiones, ya que las pruebas de toxicidad o los análisis de medicamentos pueden ocasionar trabajos suplementarios.

Una vez expuesto el proyecto en su conjunto, será necesario establecer formularios en los que se anotarán todos los datos del ensayo. En esta labor hay que poner el mayor cuidado. Se dedicará la debida atención a cuestiones tales como la identificación del enfermo, el tratamiento administrado a cada sujeto y las medidas y las evaluaciones clínicas que han de efectuarse a intervalos definidos.

El acertado establecimiento de estos formularios ahorrará mucho tiempo, tanto en el registro como en el análisis ulterior de los datos. Quizá haya que establecer el formulario de manera que los datos puedan transcribirse fácilmente en fichas perforadas para el tratamiento de la información en máquinas clasificadoras o en ordenadores.

*Presentación de los resultados.* Al publicar los resultados del ensayo hay que especificar claramente las cuestiones estudiadas y los resultados obtenidos. Se darán suficientes detalles de los datos recogidos y de los métodos aplicados en su obtención, a fin de que otros investigadores puedan apreciar su validez y, si lo desean, repetir la investigación y verificar los resultados.

### 5.2.13 Estadísticas

La planificación, la ejecución y el análisis de un ensayo terapéutico exigen aplicar criterios y métodos estadísticos. Si en el ensayo participa un estadígrafo en calidad de consultor o de miembro del grupo de investigación, es preferible que sea un experto en estadística médica. Deberá éste colaborar en la organización del ensayo a fin de que los diversos tratamientos sean comparados con toda la precisión y eficacia posibles y con un mínimo de perturbaciones debidas a otros factores que puedan influir en la respuesta clínica.

Conviene tener presente que en muchos casos la intervención del estadígrafo no debe limitarse a la planificación inicial del ensayo y al análisis final de los resultados. En el curso de un ensayo pueden plantearse muchos problemas, pequeños o grandes, que exigen una atención inmediata y acaso una modificación del plan primitivo. Como estos problemas pueden tener consecuencias de orden estadístico, hay que recabar el asesoramiento del estadígrafo *en el momento en que se plantean* y no cuando ya sea demasiado tarde para intervenir con eficacia.

En el análisis final de los resultados se comparará un tratamiento con otro. Quizá sea necesaria entonces una prueba metódica de significación estadística. Importa que el investigador clínico comprenda la utilidad real de esta prueba que le indicará cuántas veces se ha producido por azar una diferencia de la magnitud observada (o de mayor magnitud) entre dos o más grupos de enfermos. Si es improbable que la diferencia se haya producido por azar, el investigador podrá llegar a la conclusión de que se ha debido al medicamento ensayado. La conclusión será tanto más segura cuanto mejor se haya concebido y ejecutado el ensayo.

## 5.3 Evaluación de los resultados

Una vez establecida la conclusión de que probablemente se ha conseguido un efecto terapéutico, es necesario confrontar los resultados

con los de los estudios que otros centros hayan podido hacer por su cuenta. La concordancia de los resultados es una forma de verificación de los mismos.

Si se observan divergencias, será necesario buscar su causa. Cuando el conocimiento de la enfermedad y de los mecanismos de acción del medicamento dan motivos suficientes para prever determinado resultado no será difícil determinar qué conclusiones deben adoptarse; en cambio, para explicar el carácter contradictorio de los datos empíricos cuando dichos mecanismos se conocen mal habrá que obtener más datos sobre el medicamento y sobre la enfermedad.

Una vez terminado el ensayo comparativo de dos o más medicamentos será necesario en la evaluación final tomar en consideración la eficacia de cada uno de ellos y sus efectos secundarios. Estas comparaciones pueden ser difíciles cuando los efectos secundarios difieren por su naturaleza y no sólo por su gravedad o frecuencia.

## **6. VIGILANCIA DE LOS EFECTOS NOCIVOS<sup>1</sup> DE LOS MEDICAMENTOS DESPUES DE SU INTRODUCCION EN EL MERCADO**

El Grupo ha reconocido la necesidad de establecer programas de vigilancia de los efectos nocivos de los medicamentos después de su introducción en el mercado. No se puede esperar que los ensayos terapéuticos, por importantes que sean, revelen todos los efectos nocivos graves si éstos se producen esporádicamente o si el grupo participante en estos ensayos difiere sensiblemente del conjunto de la población en lo que respecta a la edad, el sexo, la raza, la proporción de mujeres embarazadas o la exposición anterior a los medicamentos. Por ejemplo, las reacciones de hipersensibilidad siguen siendo imprevisibles. Por otra parte, no siempre se conoce con precisión la frecuencia de las reacciones, incluso las más comunes, cuando se introduce en el mercado un medicamento nuevo. Pero es ésta una cuestión complicada que rebasa con mucho los límites del presente informe.

Se están organizando en diversos países sistemas de vigilancia de los medicamentos. Ahora bien, los métodos disponibles para obtener, registrar y evaluar los informes acerca de los efectos nocivos de los medicamentos son bastante recientes y es preciso perfeccionarlos intensificando las investigaciones metodológicas. Conviene establecer sistemas eficaces siempre que sea posible. Con una red extensa y bien organizada se tardaría menos tiempo en recibir información sobre las reacciones

<sup>1</sup> Se consideran nocivos los efectos perjudiciales y no provocados que se producen al administrar un medicamento en las dosis normalmente utilizadas en el hombre.

poco frecuentes. Tales programas deberán organizarse de conformidad con los principios éticos establecidos en lo que respecta al secreto médico.

Se han propuesto dos métodos generales de notificación de presuntos efectos nocivos de los medicamentos. El primero y más corriente consiste en esperar los informes que los médicos y hospitales transmiten directamente y por propia iniciativa a los centros de vigilancia. Se basa el segundo en la utilización de técnicas epidemiológicas para el establecimiento de una comunicación sistemática con diferentes hospitales, con muestras representativas de la clase médica, etc. La eficacia relativa de estos dos métodos, utilizados separadamente o en combinación, es problema que convendría estudiar.

La vigilancia clínica de los efectos nocivos puede completarse con diversos datos, en particular los procedentes del examen de muestras de tejidos en biopsias y necropsias. Importa organizar sistemáticamente esta clase de vigilancia.

Conviene constituir grupos de clínicos y farmacólogos que se encarguen de estudiar los casos de efectos presuntos y de evaluar su importancia.

La existencia de centros especializados en el tratamiento de las intoxicaciones constituye una fuente importante de información acerca de la toxicidad de los medicamentos. El intercambio de información entre esos centros sería de utilidad para el acopio rápido y eficaz de datos sobre los riesgos terapéuticos.

La función de la OMS en la vigilancia de los efectos nocivos de los medicamentos ha sido puesta de relieve en otro documento.<sup>1</sup>

## 7. CONCLUSIONES

La reunión del Grupo respondió al deseo creciente de asegurar la inocuidad y la eficacia de los medicamentos que se introduzcan en el mercado.

El empleo clínico de medicamentos cuya preparación se ha basado en la experimentación animal exige la realización en el hombre de estudios científicos cuidadosamente organizados. Tales estudios son complejos y requieren el concurso de varias disciplinas, en especial la medicina clínica, la farmacología clínica, la farmacología y la toxicología, la bioquímica y la estadística médica.

Los estudios iniciales de un medicamento nuevo se efectúan en un pequeño número de individuos sometidos a estrecha vigilancia. Cuando el medicamento parece presentar interés se emprende un ensayo terapéutico metódico.

<sup>1</sup> *Act. of. Org. mund. Salud*, 1966, **148**, Anexo 11.

Conviene tener especialmente en cuenta los extremos siguientes :

1. Para mejorar la evaluación de los medicamentos en el hombre es preciso disponer de un personal más numeroso y competente y de mejores instalaciones de laboratorio. Un medio de lograr este objetivo consiste en crear en los centros médicos más servicios de farmacología clínica. Se procurará asimismo establecer técnicas más eficaces para medir la absorción, la distribución y la eliminación de los medicamentos y sus metabolitos, y para localizar sus efectos tóxicos.

2. Si es imposible establecer servicios de farmacología clínica, habrá que estudiar la conveniencia de encomendar las investigaciones terapéuticas a servicios o centros especializados provistos de los medios necesarios para el estudio completo de las enfermedades que plantean problemas de importancia en determinadas regiones del mundo.

3. Los problemas éticos y técnicos de la evaluación de los medicamentos son tan complejos que los investigadores debieran estudiar los planes de experimentación con otros médicos e investigadores antes de dar comienzo a los ensayos iniciales. Un comité local médico y científico es, a esos efectos, más satisfactorio que un organismo oficial de inspección.

4. Por mucho cuidado que se ponga en la ejecución de los estudios de medicamentos puede ocurrir que la salud de algunos sujetos sufra algún quebranto sin que el investigador incurra en absoluto en responsabilidad legal por negligencia. Convendría prever para esos casos un sistema de indemnización de los sujetos afectados. El sistema de indemnización variará de un país a otro.

5. La rápida difusión de todos los datos relativos a los medicamentos nuevos entre todos los investigadores interesados, tanto del país como del extranjero, es indispensable y debe considerarse elemento integrante del estudio.

6. La vigilancia de los efectos nocivos de los medicamentos muy utilizados está aún en sus comienzos. Para mejorarla serán necesarias muchas investigaciones. Convendrá en particular establecer métodos que permitan no sólo dar pronta noticia de la toxicidad de los medicamentos, sino señalar las tasas de incidencia para que puedan determinarse los riesgos asociados a la utilización de un producto determinado.

#### NOTA

El Grupo agradece la ayuda que en el curso de sus deliberaciones ha recibido del Dr. B. W. Royall, Servicio de Inocuidad de los Medicamentos y Vigilancia Farmacológica, OMS.

---

## Anexo

## SELECCION BIBLIOGRAFICA

- Armitage, P. (1960) *Sequential medical trials*, Oxford, Blackwell
- Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (1960) *Controlled clinical trials; papers delivered at the Conference convened by the Council ...*, Oxford, Blackwell
- Evaluation and mechanisms of drug toxicity* [Actas de una Conferencia], *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1965, **123**, Art. 1
- Hill, A. B. (1966) *Principles of medical statistics*, 8ª ed., Londres, Lancet
- Kissel, P. & Barrucand, D. (1964) *Placebos et effet placebo en médecine*, París, Masson
- Ladimer, I. & Newman, R. W. (1963) *Clinical investigation in medicine; legal, ethical and moral aspects*, Boston University, Law-Medicine Research Institute
- Lasagna, L., ed. (1966) *Clinical pharmacology*. En: *International encyclopedia of pharmacology and therapeutics (Section 6)*, Londres y Nueva York, Pergamon
- Laurence, D. R. & Bacharach, A. L., ed. (1964) *Evaluation of drug activities: pharmacometrics*, Londres y Nueva York, Academic Press
- Mainland, D. (1963) *Elementary medical statistics*, 2ª ed., Filadelfia y Londres, Saunders
- Pollock, T. M. (1966) *Ensayos de agentes profilácticos para la lucha contra las enfermedades transmisibles*, Ginebra (*Organización Mundial de la Salud: Serie de Monografías*, N° 52)
- Schwartz, D. (1964) *Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes*, París, Flammarion
- Schwartz, D. y cols. (1960) *Les essais thérapeutiques cliniques ... Rapport interprétatif de la Conférence organisée par le Conseil des organisations internationales des sciences médicales*, París, Masson
- Votčal, B. E. (1965) *Očerki kliničeskoj farmakologii* [*Elementos de farmacología clínica*], 2ª ed., Moscú, Medicina
- Wolstenholme, G. E. W. & O'Connor, Maeve, editores (1966) *Ciba Foundation Symposium: Ethics in medical progress, with special reference to transplantation*, Londres, Churchill
- Wolstenholme, G., ed. (1967) *Drug responses in man: A Ciba Foundation volume*, Londres, Churchill