

*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 446

**FARMACOLOGIA CLINICA :  
ACTIVIDADES, SERVICIOS  
Y ENSEÑANZA**

**Informe  
de un Grupo de Estudio  
de la OMS**

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1970

© Organización Mundial de la Salud 1970

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre la 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 Oficina de Publicaciones y Traducción, 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 SWITZERLAND

## INDICE

	Página
1. Introducción . . . . .	5
2. Consideraciones generales . . . . .	7
3. Actividades . . . . .	8
4. Servicios e instalaciones . . . . .	18
5. Enseñanza . . . . .	21
6. Resumen . . . . .	22

**GRUPO DE ESTUDIO DE LA OMS SOBRE FARMACOLOGIA CLINICA:  
ACTIVIDADES, SERVICIOS Y ENSEÑANZA**

*Ginebra, 8-12 de diciembre de 1969*

*Miembros :*

- Dr. L. Dettli, Profesor de Medicina, Bürgerspital, Universidad de Basilea, Suiza
- Dr. C. T. Dollery, Professor of Clinical Pharmacology, The Royal Postgraduate Medical School, Londres, Inglaterra
- Sir Derrick Dunlop, Chairman, Medicines Commission, Reino Unido (*Presidente*)
- Dr. L. I. Goldberg, Professor of Pharmacology and Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, Estados Unidos de América (*Relator*)
- Dr. F. Gross, Profesor de Farmacología, Universidad de Heidelberg, República Federal de Alemania (*Vicepresidente*)
- Dr. L. Lasagna, Associate Professor of Medicine and of Pharmacology and Experimental Therapeutics, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, Estados Unidos de América
- Dr. F. Sjöqvist, Profesor Adjunto y Jefe de la División de Farmacología Clínica, Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia

*Secretaría :*

- Dr. H. Friebel, Jefe del Servicio de Inocuidad de los Medicamentos, OMS, Ginebra, Suiza (*Secretario*)
- Dr. H. Halbach, Director de la División de Farmacología y Toxicología, OMS, Ginebra, Suiza
- Dr. D. R. Laurence, Professor of Pharmacology and Therapeutics, University College and University College Hospital Medical School, Londres, Inglaterra (*Asesor temporero*)

## FARMACOLOGIA CLINICA : ACTIVIDADES, SERVICIOS Y ENSEÑANZA

### Informe de un Grupo de Estudio de la OMS

Un Grupo de Estudio sobre Farmacología Clínica, convocado por la OMS, se reunió en Ginebra del 8 al 12 de diciembre de 1969. El Dr. H. Halbach, Director de la División de Farmacología y Toxicología, abrió la reunión en nombre del Director General.

Diversas razones indujeron a celebrar la reunión en ese momento : en primer lugar, la necesidad de remediar la escasez de farmacólogos clínicos, que dificulta el cumplimiento de las diversas resoluciones de la OMS sobre eficacia terapéutica e inocuidad de los medicamentos ; en segundo lugar, la conveniencia de delimitar claramente las actividades de esa nueva disciplina que es la farmacología clínica ; y, en tercer lugar, la importancia de estudiar en todo el mundo los medicamentos de una manera científica y coordinada, ya que en la reacción del hombre a los medicamentos no sólo influye la constitución genética del individuo sino también factores ambientales y económicos.

#### 1. INTRODUCCION

Entre los médicos y algún otro personal científico, así como entre el público en general, se ha ido extendiendo en estos últimos años la preocupación por un empleo eficaz, inocuo y racional de los medicamentos.<sup>1</sup> La producción, la vigilancia y el empleo de los medicamentos afectan al bienestar y a los derechos del individuo y de la sociedad y plantean problemas científicos, éticos y jurídicos de gran importancia y complejidad.

Los medios por los que la OMS puede contribuir a una utilización más eficaz e inocua de los medicamentos han sido estudiados por los diversos órganos rectores de la Organización.

La 17ª Asamblea Mundial de la Salud<sup>2</sup> declaró que la colaboración internacional es indispensable para ofrecer al hombre las máximas proba-

<sup>1</sup> El Grupo Científico de la OMS sobre los Principios Aplicables al Estudio Pre-clínico de la Inocuidad de los Medicamentos ha definido 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, N° 341, pág. 7.)

<sup>2</sup> Resolución WHA17.39 (*Act. of Org. mund. Salud* 1964, N° 135, pág. 17).

bilidades de emplear los medicamentos con provecho y con un riesgo mínimo. Por ejemplo, esa colaboración permitiría evitar la duplicación innecesaria de investigaciones y fomentar una rápida difusión de datos relativos a la eficacia terapéutica y al riesgo de los medicamentos. Han sido adoptadas oficialmente diversas resoluciones al respecto. Por ejemplo, la 17ª Asamblea Mundial de la Salud (1964) adoptó una resolución en la que se ha pedido al Director General, entre otras cosas, « que, asistido por el Comité Consultivo de Investigaciones 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> La 22ª Asamblea Mundial de la Salud (1969) ha pedido al Director General « que examine las posibilidades de dar asesoramiento a los gobiernos sobre el establecimiento de sistemas adecuados para la evaluación de la inocuidad y la eficacia terapéutica de los medicamentos ».<sup>2</sup> En cumplimiento de esas resoluciones, la OMS ha organizado diversas reuniones de expertos, cuyos informes han sido publicados.<sup>3</sup>

Los órganos rectores y grupos científicos de la OMS han realizado diversos intentos de fomentar la investigación sobre los medicamentos y el empleo terapéutico de éstos. Con ese motivo han podido apreciar una grave escasez de especialistas en esas ramas, y especialmente en farmacología clínica.

El Comité Consultivo de Investigaciones Médicas de la OMS ha declarado que existe una constante escasez de investigadores en farmacología clínica y ha recomendado que la OMS siga estimulando la formación de especialistas en ese sector; además, aprobó las conclusiones del Grupo Científico de la OMS sobre Principios para la evaluación clínica de los medicamentos: <sup>4</sup> « 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

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

<sup>2</sup> Resolución WHA22.41 (*Act. of. Org. mund. Salud*, 1969, N° 176, pág. 20).

<sup>3</sup> Principios aplicables al estudio preclínico de la inocuidad de los medicamentos (*Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, N° 341); Principios aplicables a la investigación experimental de la acción teratogena de los medicamentos (*Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1967, N° 364); Principios aplicables a la evaluación clínica de los medicamentos (*Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1968, N° 403); Vigilancia farmacológica internacional (*Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1969, N° 425); Principios para la investigación y la evaluación de la acción carcinogénica en los ensayos de medicamentos (*Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1969, N° 426). Es pertinente señalar también el informe de un Grupo Científico de la OMS sobre la Evaluación de las Drogas que Causan Dependencia (*Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1964, N° 287).

<sup>4</sup> *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1968, N° 403, pág. 33.

metabolitos, y para localizar sus efectos tóxicos. 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.»

El presente Grupo fue reunido para examinar y precisar el alcance, las actividades y la organización de servicios de farmacología clínica; asimismo, para formular recomendaciones sobre la formación de especialistas en farmacología clínica.

## 2. CONSIDERACIONES GENERALES

La farmacología clínica se ocupa del estudio científico de los medicamentos en el hombre. Su esfera de acción se expone más adelante (véase la sección 3). A pesar de que en algunos países la farmacología clínica es ya una disciplina médica establecida, son pocos los que la reconocen como tal y su desarrollo se ha retrasado. La farmacología clínica, en su forma moderna, se inició en los años treinta, pero hasta poco después de 1950 no se reconoció su capacidad para hacer aportaciones originales a la medicina.

El desarrollo que ha alcanzado la farmacología clínica y la actual demanda de especialistas competentes obedecen sobre todo a los factores siguientes:

- 1) el creciente número de nuevos medicamentos producidos por la industria farmacéutica;
- 2) el concepto aceptado de que la elección y el empleo inocuo y eficaz de los medicamentos dependen de conocimientos que pueden obtenerse mediante un estudio científico sistemático;
- 3) varios desastres terapéuticos que se han registrado.

Cuando mejoran la eficacia y reducen el riesgo de los medicamentos originado por deficiencias en su concepción, fabricación, distribución y empleo, los especialistas en farmacología clínica participan de manera importante en los sectores siguientes:

- 1) investigación clínica de los medicamentos existentes y de otros nuevos;
- 2) instrucción de los estudiantes de medicina, del personal de los hospitales y de los médicos en ejercicio acerca de la aplicación científica de la farmacoterapia;

3) servicios consultivos a los organismos que dictan normas sobre los medicamentos y a la industria farmacéutica para fines de investigación y desarrollo.

La necesidad de farmacólogos clínicos en esos sectores rebasa la capacidad de los medios existentes. Habrán de crearse nuevos servicios y ampliarse los actuales. Como esa necesidad sólo puede satisfacerse a base de recursos técnicos, tanto de personal como de material, los gobiernos, las universidades y las escuelas de medicina deben percatarse de que la aportación de la farmacología clínica no puede esperarse de ninguna otra disciplina científica clínica, o no.

Por diversas razones, los farmacólogos clínicos competentes se hallan especialmente bien preparados para contribuir a resolver algunos de los problemas más urgentes que plantea la utilización de los medicamentos. Su formación científica y su conocimiento de los métodos para estudiar las reacciones del organismo humano a los medicamentos, les capacitan para realizar estudios sobre absorción, distribución, metabolismo y eliminación; además, poseen experiencia y conocimientos especiales para preparar, organizar y llevar a cabo ensayos terapéuticos.

El farmacólogo clínico se interesa por los medicamentos en general y no por ramas especiales de la terapéutica, lo que le permite coordinar la enseñanza de la farmacología y de la terapéutica durante todos los estudios de medicina, inclusive en los cursos de perfeccionamiento. Por su experiencia e intereses farmacológicos generales, es la persona más apropiada para coordinar la detección y la valoración cuantitativa de los efectos nocivos de los medicamentos en los hospitales, y para organizar investigaciones experimentales a fin de determinar la causa de esos efectos.

En los últimos años ha aumentado mucho el conocimiento de los medicamentos, tanto antiguos como nuevos, y deben establecerse centros en los que puedan facilitarse esos conocimientos a todo el que los necesite. Los servicios de farmacología clínica pueden desempeñar muy bien esa función.

### 3. ACTIVIDADES

El farmacólogo clínico desempeña las funciones siguientes: 1) mejorar la asistencia a los pacientes procurando un empleo más eficaz e inocuo de los medicamentos; 2) ampliar los conocimientos mediante la investigación; 3) transmitir los conocimientos mediante la enseñanza, y 4) prestar servicios como, por ejemplo, análisis, información sobre medicamentos y asesoramiento para organizar experimentos.

#### 3.1 Mejoramiento de la asistencia a los pacientes

La multiplicidad de medicamentos plantea serios problemas tanto al médico como al paciente. La calidad de la asistencia prestada podría

mejorar mucho si se aprovecharan plenamente los conocimientos existentes sobre la eficacia y la inocuidad de un medicamento, sus indicaciones y contraindicaciones, su posología y las acciones recíprocas que ejerce con otros medicamentos. El farmacólogo clínico puede ayudar en gran medida al médico práctico a alcanzar ese objetivo.

### 3.2 Investigaciones

#### 3.2.1 Estudios farmacocinéticos

La farmacocinética es el estudio de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de medicamentos. Como esos procesos determinan la concentración del medicamento en el lugar de acción, pueden obtenerse muchos datos suplementarios mediante la combinación de las determinaciones farmacocinéticas con las farmacodinámicas, por ejemplo, midiendo la concentración plasmática de un medicamento en relación con su efecto farmacodinámico. Los estudios farmacocinéticos contribuyen « a la seguridad y a la eficacia de los ensayos en el hombre... ».<sup>1</sup> Las tasas de metabolismo y de eliminación de los medicamentos varían mucho de unas especies a otras, y suelen ser más aceleradas en los animales de experimentación ordinarios, por ejemplo, la rata y el perro, que en el hombre. Por eso es necesario efectuar estudios farmacocinéticos en el hombre, a fin de obtener información aplicable a la práctica clínica.

La rapidez y la cuantía de absorción de un medicamento por el aparato digestivo pueden variar según la fórmula farmacéutica, por lo que suele ser útil la colaboración con un investigador farmacéutico cuando se estudian esos problemas.

Muchos medicamentos se fijan sobre las proteínas del plasma, de las que pueden ser desalojados por otros medicamentos, lo que provoca un aumento de la concentración medicamentosa en el lugar de acción y hace que se modifique la duración de ésta.

Algunos medicamentos se acumulan en determinados tejidos u órganos y pueden mantenerse en ellos durante largo tiempo (por ejemplo, las tetraciclinas en los dientes y huesos, la cloroquina en la retina). Esa acumulación tiene consecuencias toxicológicas importantes.

Son muchos los factores que influyen sobre el metabolismo y la excreción de los medicamentos. Por ejemplo, hay factores genéticos que originan considerables diferencias en la velocidad del metabolismo de la isoniacida y de la succinilcolina. La exposición a medicamentos (por ejemplo, el luminal) o a otras sustancias químicas (por ejemplo, DDT) puede originar un aumento (inducción) de enzimas metabolizadoras de medicamentos y alterar así la tasa del metabolismo de toda una serie de fármacos.

<sup>1</sup> *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1968, N° 403, pág. 16.

Algunos medicamentos (por ejemplo, los inhibidores de la monoaminoxidasa) pueden inhibir enzimas metabolizadoras. Otros pueden alterar la eliminación de medicamentos (por ejemplo, el ácido p-(dipropilsulfamil) benzoico).

En la cinética de un medicamento pueden influir la edad y el estado de desarrollo del sujeto al que se administra. Esto tiene especial importancia en las embarazadas, los niños y los viejos.

Las enfermedades, las influencias ambientales y el régimen de alimentación pueden modificar la eliminación de los medicamentos. Por ejemplo, la insuficiencia renal puede aumentar y prolongar considerablemente el efecto de un medicamento que normalmente se excreta sin modificación por la orina.

La farmacocinética no tiene sólo interés teórico sino también una gran importancia práctica en las intoxicaciones medicamentosas. La alteración del pH urinario puede modificar tanto la reabsorción tubular de un medicamento que permita salvar la vida (por ejemplo, en la intoxicación por salicilatos o luminal).

Nuevas técnicas sensibles, por ejemplo, la cromatografía en gases y líquidos y los métodos radioisotópicos, permiten determinar concentraciones sumamente débiles de medicamentos en los humores corporales, con lo que aumenta en gran medida la utilidad de los estudios farmacocinéticos en la práctica clínica.

### 3.2.2 *Estudios farmacodinámicos*

La farmacodinamia es el estudio de los efectos biológicos y terapéuticos de los medicamentos. Las determinaciones requeridas dependen del tipo de medicamento en estudio. Especialmente en el caso de nuevos medicamentos, habrá que estudiar una gran variedad de actividades farmacológicas, y la observación y medición no deberán limitarse únicamente al efecto esperado. Los estudios farmacodinámicos pueden aclarar también el mecanismo de acción de un medicamento.

Las determinaciones que pueden hacerse abarcan desde la simple observación clínica del pulso, la temperatura corporal y la presión arterial hasta estudios que requieren equipo complicado.

### 3.2.3 *Variaciones individuales de la respuesta a los medicamentos*

Hay notables diferencias individuales en la respuesta a los medicamentos. Una determinada dosis de un medicamento puede resultar tóxica en un paciente y no mostrar efecto alguno en otro. Esas diferencias pueden ser farmacocinéticas o farmacodinámicas. Como ejemplo de las primeras cabe mencionar a los pacientes tratados con la misma dosis de algunos antidepresores, en los que se han encontrado con regularidad diferencias de más del décuplo en concentraciones plasmáticas estabilizadas. Como

ejemplo de las segundas puede citarse la resistencia hereditaria a anticoagulantes del tipo del dicumarol. Las acciones recíprocas con otros medicamentos, los factores geográficos y nutricionales y los estados patológicos pueden influir también profundamente en las respuestas individuales. Los resultados obtenidos en una población no pueden siempre extrapolarse a otra que tenga diferente constitución genética o que viva en condiciones ambientales distintas.

#### 3.2.4 *Estudios iniciales en el hombre*

Los estudios iniciales de un nuevo medicamento en el hombre persiguen la finalidad de averiguar el potencial terapéutico del producto. Se necesitan experiencia y preparación especiales para llevar a cabo esos estudios de tal manera que permitan obtener el máximo de información con el mínimo de riesgo; el farmacólogo clínico está especialmente capacitado para esa tarea.

El estudio de un medicamento en el hombre debe justificarse con la demostración previa de un efecto potencialmente útil en los animales o por consideraciones teóricas sobre su modo de acción. Antes de administrar el producto al hombre habrá de investigarse su toxicidad en animales y deberá especificarse la estructura química, la pureza y la estabilidad del medicamento. En la mayor parte de los casos se dispondrá de datos sobre la absorción, el metabolismo y la eliminación en animales; pueden ser útiles asimismo los datos relativos a las concentraciones plasmáticas en que se manifiestan los efectos potencialmente beneficiosos y los efectos tóxicos. El farmacólogo clínico deberá cerciorarse de que esos estudios preclínicos son suficientes.

El farmacólogo clínico deberá preparar sus investigaciones en consulta con científicos que hayan estudiado el medicamento en animales. Si intervienen varios investigadores clínicos, deberá organizarse el intercambio de información y la coordinación de los trabajos. Las observaciones clínicas iniciales imponen a veces nuevos experimentos en animales; en algunos casos, es necesario interrumpir los estudios clínicos hasta que termina esa experimentación.

Cuando se administra por primera vez un medicamento al hombre, debe hacerse en circunstancias que permitan recoger todos los datos importantes. Debe observarse con regularidad la composición de la sangre y de la orina; además, en caso necesario hay que verificar las funciones de órganos, como el hígado o el riñón, que se hallan especialmente expuestos a sufrir lesiones. Si los ensayos de toxicidad en animales hacen pensar que determinado órgano es particularmente vulnerable, deberá procurarse estudiar sus funciones con especial atención.

Es necesario empezar con dosis bajas, que se aumentarán prudentemente hasta que aparezca un efecto mensurable, sin perder jamás de vista

la posibilidad de que aparezcan efectos inesperados del medicamento. Esos estudios deberán combinarse, si es factible, con la determinación de la concentración plasmática y del metabolismo en el hombre, lo que permitirá una comparación con los datos obtenidos en animales.

A veces pueden llevarse a cabo estudios clínicos iniciales, después de pruebas relativamente breves de toxicidad en animales, para determinar si hay un efecto potencialmente útil en el hombre. No deberán administrarse más que algunas dosis mientras no se hayan terminado pruebas de toxicidad más prolongadas.

Si la acción en el hombre parece ser interesante, deberá tratarse de definir la curva de dosis-respuesta y el tipo de enfermedad que mejor responde, y obtener datos acerca del modo de acción. Una vez obtenida información satisfactoria sobre esos puntos, es necesario realizar un ensayo terapéutico en toda regla para precisar la utilidad del medicamento, tanto por sí solo como en relación con los métodos de tratamiento existentes.

### 3.2.5 *Ensayos terapéuticos*<sup>1</sup>

Si los estudios iniciales en el hombre dan resultados prometedores, deberá realizarse un ensayo terapéutico para comparar el medicamento con un placebo o con los tratamientos existentes. El ensayo puede ser llevado a cabo por un farmacólogo clínico o por un especialista clínico, pero en este último caso el farmacólogo clínico puede a menudo dar consejos útiles respecto al plan y la ejecución del ensayo.

Para elaborar el plan del ensayo deben formularse en primer lugar cuestiones precisas, cuyo número conviene limitar; de otro modo, el ensayo puede llegar a complicarse demasiado y las respuestas no ser concluyentes. Deberán elegirse las variables que es necesario medir y definirse el punto final. Es preciso adoptar precauciones para garantizar la imparcialidad al recoger los datos y evaluar los errores.

Hay que definir los criterios de diagnóstico y los grados de gravedad de la afección. Si se considera probable que algún factor (como la duración de la enfermedad) influya en la respuesta, pueden formarse subgrupos al asignar los tratamientos. Estos deben distribuirse de manera aleatoria para impedir parcialidad consciente o inconsciente al elegir el tratamiento. La distribución aleatoria es asimismo necesaria para garantizar que los grupos son aproximadamente equivalentes y para que puedan aplicarse pruebas estadísticas de probabilidad y significación.

Como el ensayo terapéutico supone la comparación del nuevo medicamento con un tratamiento clásico o con un placebo, puede ser necesario ocultar la identidad del medicamento al paciente y al médico u observador para evitar que influyan ideas preconcebidas en la evaluación de los resul-

<sup>1</sup> *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1968, N° 403, pág. 21.

tados. El placebo permite justipreciar tanto la sugestibilidad como las variaciones espontáneas de los signos y síntomas de la enfermedad que se estudia.

Si se ha definido la variabilidad de las determinaciones, la intensidad del efecto deseado y una probabilidad aceptable de detectar este último, puede calcularse el número de pacientes que se necesita incluir en la investigación. Debe especificarse de antemano el volumen de la muestra que ha de estudiarse a fin de evitar la deformación estadística que se origina cuando el médico decide suspender el ensayo por haberse producido un resultado determinado. Si no se desea un ensayo con muestra fija (por ejemplo, por razones de ética o de comodidad), pueden analizarse los resultados conforme se van obteniendo (es decir, sucesivamente) mediante pruebas estadísticas especiales. Con este último sistema se necesitan por término medio menos pacientes, pero los resultados pueden tener márgenes de error más amplios y sólo puede utilizarse un punto final único para terminar el ensayo. La técnica es complicada y se requieren conocimientos estadísticos y experiencia.

En muchos estudios es necesario variar la posología hasta que se alcance el efecto deseado, en vez de utilizar una sola dosis. La necesidad de modificar la dosis complica la organización del ensayo, pero puede ser indispensable proceder de ese modo para obtener un resultado aplicable a la práctica clínica.

Los ensayos en que participan varios centros médicos son especialmente útiles en el caso de enfermedades raras o cuando se necesita una gran cantidad de sujetos. Es indispensable la organización central para asegurar la coordinación de los ensayos y el cumplimiento estricto del plan establecido.

Una vez acordado el plan de un ensayo terapéutico, es necesario preparar formularios en los que se consignarán los resultados. Cuando esos documentos están bien ideados, se ahorra mucho tiempo en la verificación y el análisis de los resultados, y a menudo conviene disponerlos de manera que los datos puedan transcribirse fácilmente en fichas perforadas para el tratamiento de la información en ordenadores.

### 3.2.6 *Relaciones entre los estudios preclínicos y los clínicos*

La producción y el empleo de medicamentos requieren una constante integración de los datos obtenidos en animales y en el hombre; en esta materia el farmacólogo clínico tiene una parte importante que desempeñar. La selección de medicamentos para el ensayo clínico se realiza mediante procedimientos de selección previa en animales, por reproducción de estados patológicos humanos en modelos animales o por modificación molecular de un fármaco aceptado; esa selección debe someterse a múltiples verificaciones para determinar la validez y apreciar el valor pronóstico de los

estudios preclínicos. Una correlación legítima entre las observaciones en el hombre y los efectos en los animales exige que los datos clínicos y preclínicos sean comparables por lo que respecta a las variables elegidas y a la calidad y cantidad de esos datos.

La información sobre la absorción y el metabolismo de los medicamentos en los animales facilitará la labor del farmacólogo clínico en su propia investigación de esos aspectos de la acción medicamentosa.

Cuando se presentan en el hombre efectos que no habían sido previstos por los estudios en animales, deben efectuarse experimentos complementarios en animales para investigar los mecanismos fundamentales de esos efectos.

### 3.2.7 *Otras funciones de investigación*

El farmacólogo clínico puede tener que realizar investigaciones relacionadas con la fiscalización de efectos adversos. Pueden citarse como ejemplos la detección oportuna de efectos tóxicos insospechados de ciertos medicamentos, la determinación epidemiológica cuantitativa de efectos nocivos, los ensayos destinados a prever la toxicidad de los medicamentos, y la confirmación de presuntas relaciones de causa y efecto (véase también la sección 3.4.4).

El farmacólogo clínico vigila también la utilización terapéutica de los medicamentos y las modalidades de prescripción de los mismos, incluso indicaciones, contraindicaciones y compatibilidad.

Es posible que además deba realizar investigaciones de epidemiología y de medicina social; entonces estudiará, por ejemplo, la incidencia de efectos tóxicos, los factores que influyen en la prescripción médica y en la automedicación, los errores cometidos por los pacientes al seguir instrucciones para tomar medicamentos, los errores cometidos por enfermeras o farmacéuticos, y el abuso de los medicamentos por el público.

## 3.3 Enseñanza

### 3.3.1 *Enseñanza de estudiantes de medicina, personal de hospitales y médicos en ejercicio*

La farmacología fundamental suele enseñarse como disciplina preclínica. Es indudable su valor científico y educativo, pero no puede enseñarse debidamente el empleo terapéutico de los medicamentos a un estudiante que todavía no posee conocimientos sobre las enfermedades ni sobre los efectos de los preparados farmacéuticos. En cambio, en muchas escuelas de medicina, durante los estudios clínicos apenas si oye hablar el estudiante de la utilización terapéutica de los medicamentos, si se exceptúan quizá algunas observaciones incidentales al terminar la visita a una sala o la presentación de enfermos. No obstante, en la actualidad, es de suma

importancia que los estudiantes de medicina lleguen a conocer bien el activo arsenal farmacológico que tendrá a su disposición. Deben conocer la manera de utilizar debidamente los medicamentos, su modo de acción y sus efectos secundarios. Igualmente, deberán capacitarse para evaluar con sentido crítico las afirmaciones sobre la eficacia de medicamentos nuevos. Por desgracia, en muchas escuelas de medicina la enseñanza de la farmacología terapéutica durante los años clínicos es absolutamente insuficiente. Aun después de obtener el título, hay médicos que leen poco sobre esta materia y confían demasiado para su información en la propaganda de la industria farmacéutica. Este problema era menos importante hace treinta o cuarenta años, cuando había pocos medicamentos eficaces, pero ahora tiene importancia decisiva, pues muchos errores cometidos al utilizar los medicamentos modernos obedecen a la insuficiencia de las enseñanzas en la universidad y en los cursos de graduados. El farmacólogo clínico puede contribuir mucho a remediar esa situación elaborando un programa interdisciplinario en colaboración con los especialistas clínicos. Mediante lecciones sistemáticas, seminarios y charlas a la cabecera del enfermo puede pasar revista a las nociones fundamentales de la farmacología y ayudar a elegir medicamentos. Debiera ponerse especial empeño en enseñar farmacología y terapéutica a los médicos internos, residentes y otros. Todos los médicos en ejercicio necesitan seguir instruyéndose durante toda su carrera tanto en esta esfera como en otras, y no debiera vacilarse en utilizar las técnicas modernas de enseñanza audiovisual. Actualmente es posible enseñar la farmacología como ciencia de aplicación práctica en un contexto clínico.

### 3.4 Servicios

#### 3.4.1 *Información sobre los medicamentos*

Los farmacólogos clínicos debieran participar activamente en los planes para reunir y difundir datos acerca de los medicamentos. Existen ya millares de preparaciones farmacéuticas que los médicos pueden prescribir, y ese número sigue aumentando rápidamente. El fácil acceso a la información sobre esas preparaciones es parte importante de la formación permanente de los médicos y los ayudará a utilizar los medicamentos con el máximo provecho.

Las farmacias de los hospitales y las bibliotecas médicas debieran mantener al día un archivo de fichas y prospectos facilitados por los fabricantes de medicamentos, así como un fondo de obras de referencia sobre productos farmacéuticos. Algunos hospitales importantes pueden actuar como centros de información sobre sustancias tóxicas y mantener archivos en los que figuren los ingredientes y la toxicidad de productos domésticos e industriales.

Los médicos necesitan una fuente de información sistemática sobre medicamentos, nuevos y antiguos. Muchos de los productos que se utilizan en la actualidad no existían cuando estudiaban los médicos que obtuvieron su título hace apenas diez años, y los conceptos acerca de la utilización óptima de preparados antiguos tal vez se revisen teniendo en cuenta nuevos conocimientos. Se necesitan (y en algunos países ya existen) publicaciones que faciliten esa información en artículos breves y sencillos. En varios países hay programas nacionales de televisión, dedicados a los médicos, que transmiten informaciones sobre adelantos en farmacoterapia. Son también útiles otros métodos, como las grabaciones audiovisuales o la transmisión de conferencias en circuitos cerrados de televisión. Sin embargo, lo más probable es que esos métodos interesen sobre todo a médicos ya interesados en proseguir su formación. Será necesario esforzarse por atraer la atención de otros médicos a esas actividades educativas, y debe investigarse qué métodos son los más eficaces.

El desarrollo de los conocimientos acerca de los efectos, las acciones recíprocas y la toxicidad de los medicamentos no puede aprovecharse con eficacia si no es fácilmente accesible. La memoria humana por sí sola no basta para esa tarea. Quizá sea factible preparar programas por medio de ordenadores que ofrezcan al médico orientaciones para elegir el mejor tratamiento a base de especificar factores como el diagnóstico, la gravedad de la afección, la edad, el sexo y las acciones medicamentosas recíprocas. Es posible que en lo futuro se utilicen cada vez más los ordenadores en las farmacias de los grandes hospitales para revisar prescripciones por cuanto a posibles efectos farmacológicos mutuos y a dosificaciones insólitas. Podrían utilizarse terminales en las salas de hospital o en los consultorios de los médicos para interrogar a la memoria del ordenador respecto a las indicaciones y contraindicaciones de un medicamento dado.

#### 3.4.2 *Medida de las concentraciones de medicamentos en los humores*

Las dosis normales de medicamentos pueden producir concentraciones plasmáticas muy diferentes en distintos pacientes, y algunos medicamentos, por ejemplo, la difenilhidantoína, pueden producir efectos secundarios graves cuando es muy alta la concentración en el plasma. El análisis de esas concentraciones medicamentosas es importante para orientar la conducta terapéutica. Por eso el farmacólogo clínico tiene una función esencial en la aplicación práctica de los datos farmacocinéticos.

#### 3.4.3 *Asesoramiento respecto a la organización del estudio clínico de medicamentos*

Algunos ensayos clínicos son llevados a cabo por farmacólogos clínicos, pero muchos son realizados por médicos durante su ejercicio. El asesoramiento del farmacólogo clínico puede ser útil a esos médicos.

#### 3.4.4 *Vigilancia de la utilización de medicamentos*

Los farmacólogos clínicos pueden prestar un importante servicio estudiando las modalidades de prescripción de medicamentos y la incidencia de efectos secundarios. La colaboración entre centros locales y centros internacionales puede facilitar la rápida identificación de la toxicidad de los medicamentos. Los servicios de farmacología clínica pueden también proporcionar personal competente para iniciar sin demora la investigación de una presunta reacción nociva.

#### 3.4.5 *Preparación de obras de referencia sobre medicamentos y de manuales sobre el arte de formular, por ejemplo, farmacopeas y formularios*

Esas obras pueden ser de carácter internacional, nacional o local. El farmacólogo clínico puede ayudar a decidir sobre las preparaciones que deben incluirse, y también respecto a posología y recomendaciones clínicas.

#### 3.4.6 *Asesoramiento a organizaciones gubernamentales de inspección de medicamentos*

Se necesitan los servicios del farmacólogo clínico para los fines siguientes :

- 1) decidir si los resultados de la experimentación en animales justifican la administración de un medicamento al hombre ;
- 2) decidir si los ensayos terapéuticos justifican la autorización de empleo en general del medicamento ;
- 3) intervenir en la vigilancia de la utilización de medicamentos (véase la sección 3.4.4) ;
- 4) asesorar respecto a la limitación de empleo o la prohibición de venta de determinados medicamentos.

Las organizaciones gubernamentales pueden emplear farmacólogos clínicos a jornada completa o utilizar sus servicios como consultores independientes. Cuando hay que adoptar decisiones difíciles, es conveniente que se comparta la responsabilidad con asesores independientes y no que la asuman totalmente uno o dos funcionarios del Estado.

#### 3.4.7 *Asesoramiento a la industria farmacéutica*

La industria farmacéutica emplea farmacólogos clínicos como consultores a jornada completa o parcial.

## 4. SERVICIOS E INSTALACIONES

### 4.1 Organización

La mayor parte de los departamentos de farmacología clínica se han formado a partir de pequeños servicios establecidos dentro de departamentos de medicina o de farmacología, aislada o conjuntamente. No obstante, ha sido difícil organizar satisfactoriamente servicios de farmacología clínica por los problemas que plantean, comunes a todas las especialidades, que requieren personal científico clínico y no clínico, con frecuencia duplicando funciones de distintas especialidades clínicas. Antes de formular recomendaciones para lo futuro, es preciso examinar la situación actual.

#### 4.1.1 Organización actual

a) *División de farmacología clínica dependiente tanto del departamento de farmacología como de un departamento clínico (habitualmente el departamento de medicina general)*

Muchos programas han comenzado de esa manera, que puede dar buenos resultados cuando los jefes de los dos departamentos interesados están de acuerdo por lo que respecta a las funciones del farmacólogo clínico y le dejan suficiente tiempo para desempeñarlas. Por eso es importante que esas funciones queden bien definidas antes de iniciar el programa.

Ese sistema ofrece la ventaja de que el farmacólogo clínico pertenece a la vez a un departamento de ciencias fundamentales y a un departamento clínico, con lo cual tiene fácil acceso a servicios clínicos y de laboratorio. De igual modo, tiene la oportunidad de integrar las enseñanzas fundamentales y las clínicas. La viabilidad de esa organización depende, como es lógico, de la armonía constante entre los dos departamentos interesados.

b) *División de farmacología clínica dentro del departamento de farmacología*

En algunos centros, el departamento de farmacología ha asumido la principal responsabilidad administrativa de establecer un servicio de farmacología clínica para el cual ha conseguido el local necesario y las horas destinadas a la enseñanza de esa materia. Los farmacólogos clínicos pueden tener una actividad secundaria en los departamentos clínicos, según sus intereses, pero existe el grave peligro de que permanezcan aislados de los departamentos clínicos.

c) *División de farmacología clínica en un departamento clínico (habitualmente el departamento de medicina general)*

En algunos centros, es un departamento clínico el que ha tomado la iniciativa de establecer una división de farmacología clínica. Este tipo de

organización, además administrativamente sencillo, permite un fácil acceso a los pacientes y a los servicios clínicos. Sin embargo, la división puede quedar un tanto aislada de la farmacología y de otras disciplinas fundamentales y acaso sea difícil desarrollar un programa con la participación de otros departamentos clínicos.

#### 4.1.2 *Procedimiento propuesto para establecer un servicio de farmacología clínica*

Una escuela de medicina que se proponga establecer un servicio de farmacología clínica debe comenzar por nombrar a una o dos personas, que serán asignadas a departamentos ya existentes. En la mayor parte de los casos, esas personas deben tener nombramientos conjuntamente en un departamento de farmacología y en un departamento clínico (por lo común, el departamento de medicina general); esos departamentos facilitarán instalaciones, presupuesto y horas destinadas a la enseñanza. En un principio esas instalaciones pueden ser sólo las de un servicio clínico existente, cuyo laboratorio se comparte para estudios clínicos, químicos y en animales. Sin embargo, las actividades de farmacología clínica suelen aumentar rápidamente y debe preverse la creación de consultorios especializados para ensayos terapéuticos, el ingreso de pacientes para investigaciones clínicas de medicamentos y el espacio de laboratorio que sea menester.

En algunos centros médicos, los grupos de farmacología clínica han crecido lo bastante para desempeñar una gran variedad de funciones de investigación, enseñanza y servicio.

Cuando se registra ese crecimiento, es necesario pensar en otros métodos de organización. Esos servicios amplios a menudo son capaces de realizar investigaciones bioquímicas y farmacológicas completas de medicamentos en el hombre. Pueden encargarse de coordinar las enseñanzas de farmacología aplicada y de terapéutica en la escuela de medicina. El personal puede estar formado por un núcleo de competentes farmacólogos clínicos, químicos y especialistas en biometría, con investigadores adjuntos en diferentes departamentos clínicos.

Las funciones de un servicio de esa naturaleza rebasan los límites de los departamentos existentes y tienen importantes responsabilidades en cuanto a la enseñanza, la investigación y los servicios. Un departamento separado puede ser la solución administrativa más satisfactoria.

#### 4.1.3 *Procedimiento propuesto para organizar un departamento de farmacología clínica*

Un departamento de farmacología clínica oficialmente constituido ha de ofrecer puestos académicos permanentes a farmacólogos clínicos, químicos y especialistas en biometría. Ha de contar también, a título parcial,

con los servicios de investigadores clínicos y no clínicos que prefieran permanecer asignados a departamentos como los de pediatría, psiquiatría, medicina interna, biometría y estadística.

El departamento de farmacología clínica habría de colaborar con el departamento de farmacología. Es de primordial importancia que la enseñanza de la farmacología continúe sistemáticamente para los graduados. El departamento de farmacología puede contribuir en gran medida a dar una base de ciencias fundamentales a los estudiantes de farmacología clínica, y puede dar orientación clínica a los graduados que estudian farmacología básica, especialmente a los que desean dedicarse a la enseñanza en escuelas de medicina.

El departamento de farmacología clínica debe disponer de instalaciones clínicas y de laboratorio para su personal que trabaja jornada completa, pero además ha de proporcionar espacio para los que trabajan una parte de su tiempo en otros departamentos. Sólo una organización de esta naturaleza permitirá al jefe del departamento de farmacología clínica aumentar su personal y el espacio de que dispone en condiciones de igualdad con otros departamentos.

#### 4.1.4 *Estructura orgánica en instituciones no académicas*

Los servicios de farmacología clínica pueden desempeñar diversas funciones en hospitales que no dependen de instituciones académicas. Pueden intervenir en la formación de personal, prestar servicios consultivos en problemas terapéuticos y organizar la vigilancia farmacológica. También pueden colaborar en proyectos de investigación con centros académicos y con laboratorios oficiales y de la industria privada. En cuanto a locales e instalaciones clínicas y de laboratorio, son igualmente válidas las consideraciones relativas a instituciones académicas.

En varios países, como modalidad especial se han establecido servicios de farmacología clínica financiados por empresas farmacéuticas. Algunos de ellos se dedican principalmente a realizar estudios iniciales en voluntarios sanos, otros en enfermos. Esos servicios necesitan personal médico y de enfermería competente que atienda a los sujetos sanos y a los enfermos y que realice observaciones clínicas, así como personal y equipo de laboratorio para las determinaciones bioquímicas.

#### 4.2 **Instalaciones**

Cualquiera que sea su situación administrativa, el servicio de farmacología ha de disponer de laboratorios y oficinas para su empleo exclusivo. La cantidad de espacio que se le asigne dependerá de su amplitud y funciones. Lo mismo que otros investigadores clínicos, el farmacólogo clínico debe tener acceso a un laboratorio con animales de experimentación

siempre que sea necesario. Como el servicio de farmacología clínica puede crecer rápidamente, debe preverse la posibilidad de expansión. Lo ideal sería que todo el personal de este servicio se instalara en un mismo sector fácilmente comunicado con el departamento de farmacología y con los departamentos clínicos de especial interés para ese personal. En los centros médicos donde los departamentos de ciencias fundamentales y los departamentos clínicos se hallan muy separados unos de otros, se necesitarán laboratorios y oficinas en ambos sectores. En el sector clínico deben reservarse locales para las investigaciones clínicas y para el tratamiento preliminar de muestras.

El servicio debe disponer también de camas de hospital y consultorios para sus estudios clínicos, y el farmacólogo clínico será plenamente responsable del tratamiento de sus pacientes.

## 5. ENSEÑANZA

### 5.1 Formación de farmacólogos clínicos

La farmacología clínica es por naturaleza de carácter interdisciplinario. Aparte de dos disciplinas esenciales, la farmacología y la medicina clínica, comprende también estudios de fisiología, bioquímica, genética y bioestadística.

Es evidente que nadie puede ser experto en todos los aspectos de esas diversas disciplinas. Por tanto, en un programa de enseñanza no se intentará abarcarlas todas, sino tener en cuenta la preparación del estudiante y la carrera que piensa seguir, así como las posibilidades del servicio de enseñanza.

La formación del farmacólogo clínico debe ser de amplitud semejante a la de otros especialistas clínicos; si se imponen exigencias excesivas tanto en farmacología experimental como en una especialidad clínica, puede prolongarse demasiado el periodo de enseñanza y desalentar así posibles vocaciones.

El farmacólogo clínico debe tener competencia suficiente para atender debidamente a los sujetos en estudio. El voluntario sano y el paciente tienen derecho a esperar la competencia clínica debida de la persona que les pide se sometan a sus investigaciones. Por esta razón el farmacólogo clínico debe tener una sólida formación clínica.

Cabe la posibilidad de que el farmacólogo clínico tenga una preparación fundamentalmente farmacológica, con formación clínica relativamente sumaria. En ese caso, deberá confiar por entero la asistencia de los pacientes a sus colaboradores clínicos.

Un programa integrado de formación en farmacología clínica comprende por lo menos dos años de práctica en un servicio perfectamente equipado

de un centro médico importante. A cada estudiante se le asigna un programa individual, según su experiencia previa en medicina clínica y en ciencias fundamentales. Algunos estudiantes tal vez prefieren pasar parte de dicho periodo en un departamento de farmacología básica.

En varios servicios de farmacología clínica se ha adoptado el siguiente plan general de enseñanza :

Los estudiantes participan en los seminarios y en otras actividades sistemáticas de enseñanza del servicio. Se les asigna un proyecto de investigación que requiera trabajos clínicos y de laboratorio. Se procura que adquieran experiencia en todas las fases de los ensayos clínicos, además de lo cual pueden asistir a cursos de instrucción en biometría, estadística, farmacocinética, química física, etc. Si se necesita una mayor preparación clínica, los estudiantes pueden asistir a la práctica clínica del hospital, trabajar en consultorios y hacer estudios de enfermos que ofrezcan interés para sus proyectos de investigación o su carrera futura. Ese periodo puede abreviarse si el estudiante ha adquirido con anterioridad una preparación especial en farmacología.

### **5.2 Formación de médicos**

Un médico general o especialista puede pasar uno o dos años trabajando en un servicio de farmacología clínica. Esa preparación le permitirá participar en ensayos clínicos, en la formación de médicos recién graduados, en programas de vigilancia farmacológica y en servicios clínicos para el tratamiento de intoxicaciones.

### **5.3 Preparación para carreras en la industria y en servicios públicos**

También será útil la formación en farmacología clínica para los médicos que se propongan seguir una carrera en organismos normativos o de vigilancia dependientes de la industria o de la administración pública. En algunos casos estará indicada una formación completa como la que se describe en la sección 5.1 ; en otros, bastarán estudios más breves, por ejemplo, sobre organización y análisis de ensayos clínicos.

## **6. RESUMEN**

1) La falta de farmacólogos clínicos es un impedimento grave para la utilización eficaz e inocua de los medicamentos.<sup>1</sup>

2) La necesidad de desarrollar la farmacología clínica obedece en gran parte a los factores siguientes :

---

<sup>1</sup> Véase la pág. 6.

- a) la cantidad cada vez mayor de medicamentos ;
  - b) la perspectiva, indudable, de mejorar considerablemente la utilización eficaz e inocua de los medicamentos a base de enseñanzas y estudios científicos ;
  - c) los diversos desastres terapéuticos que se han registrado.
- 3) La esfera de actividades del farmacólogo clínico comprende :
- a) Investigar la acción de los medicamentos sobre el organismo y de éste sobre aquéllos ; estudios iniciales de nuevos medicamentos en el hombre ; ensayos terapéuticos comparativos, y vigilancia farmacológica.
  - b) Enseñar a estudiantes, personal de hospital y médicos en ejercicio la aplicación de los conocimientos científicos a la terapéutica.
  - c) Prestar servicios, especialmente, facilitar información sobre medicamentos ; determinar concentraciones medicamentosas ; asesorar sobre la organización de estudios clínicos de medicamentos ; vigilancia farmacológica ; preparación de farmacopeas y formularios, y asesoramiento a organizaciones oficiales de inspección de medicamentos y a la industria farmacéutica.
- 4) Se necesitan nuevos servicios de farmacología clínica, que podrían constituirse dentro de departamentos clínicos, farmacológicos o ambos y continuar así o convertirse en departamentos independientes.
- 5) Las instalaciones que se necesitan son locales de laboratorio y oficinas, camas de hospital y consultorios. El farmacólogo clínico debe tener acceso a los pacientes y encargarse de su tratamiento.
- 6) Deben ampliarse los programas de enseñanza para satisfacer la demanda de farmacólogos clínicos en escuelas de medicina, hospitales, organizaciones gubernamentales y la industria.
- 7) Es indispensable una expansión inmediata y considerable de la farmacología clínica para proteger la salud individual y pública.

## NOTA

El Grupo agradece la ayuda que en el curso de sus deliberaciones ha recibido del Dr. T. L. Chrusciel, del Servicio de Farmacodependencia de la OMS.

**ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD  
SERIE DE INFORMES TECNICOS**

<i>Informes recientes y en preparación :</i>		Precio		
		s. d.	\$	Fr. s.
Nº				
411	(1969) Estudios comparativos sobre las tripanosomiasis americana y africana Informe de un Grupo Científico de la OMS (43 páginas)	6/-	1,00	3,—
412	(1969) Problemas de salud relacionados con el trabajo en condiciones de sobrecarga térmica Informe de un Grupo Científico de la OMS (34 páginas)	6/-	1,00	3,—
413	(1969) Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos 21º informe (112 páginas)	10/-	1,75	5,—
414	(1969) Inmunología del cólera Informe de un Grupo Científico de la OMS (22 páginas)	4/-	0,60	2,—
415	(1969) Niveles admisibles de exposición profesional a las sustancias tóxicas transmitidas por el aire Sexto informe del Comité Mixto OIT/OMS de Higiene del Trabajo (17 páginas)	4/-	0,60	2,—
416	(1969) El asesoramiento genético Tercer informe del Comité de Expertos de la OMS en Genética Humana (26 páginas)	4/-	0,60	2,—
417	(1969) Residuos de plaguicidas en los alimentos Informe de la Reunión Conjunta FAO/OMS de 1968 (44 páginas)	6/-	1,00	3,—
418	(1969) Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas 22º informe (30 páginas)	6/-	1,00	3,—
419	(1969) Comité de Expertos de la OMS en Rehabilitación Médica Segundo informe (25 páginas)	4/-	0,60	2,—
420	(1969) Abastecimiento público de agua Informe de un Comité de Expertos de la OMS (24 páginas)	4/-	0,60	2,—
421	(1969) Amibiasis Informe de un Comité de Expertos de la OMS (59 páginas)	6/-	1,00	3,—
422	(1969) Detección precoz del cáncer Informe de un Comité de Expertos de la OMS (38 páginas)	6/-	1,00	3,—
423	(1969) Respuestas inmunológicas de base celular Informe de un Grupo Científico de la OMS (56 páginas)	8/-	1,25	4,—
424	(1969) Estudios recientes sobre regulación de la fecundidad Informe de un Grupo Científico de la OMS (40 páginas)	6/-	1,00	3,—
425	(1969) Vigilancia farmacológica internacional — Función del hospital Informe de una reunión de la OMS (26 páginas)	4/-	0,60	2,—
426	(1969) Principios para la investigación y la evaluación de la acción carcinogénica en los ensayos de medicamentos Informe de un Grupo Científico de la OMS (28 páginas)	4/-	0,60	2,—
427	(1969) Bioquímica de los trastornos mentales Informe de un Grupo Científico de la OMS (44 páginas)	6/-	1,00	3,—
428	(1969) Organización y administración de los servicios de higiene maternoinfantil Quinto informe del Comité de Expertos de la OMS en Higiene Maternoinfantil (38 páginas)	6/-	1,00	3,—
429	(1969) Estadísticas sobre los servicios de salud y sus actividades 13º informe del Comité de Expertos de la OMS en Estadística Sanitaria (39 páginas)	6/-	1,00	3,—