

*Este informe recoge a 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 482

**PRINCIPIOS Y PROBLEMAS  
DE EVALUACION Y ENSAYO  
DE LA ACCION MUTAGENICA  
DE LOS MEDICAMENTOS**

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

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1971

© Organización Mundial de la Salud 1971

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 . . . . .	6
3. Medicamentos que deben evaluarse y ensayarse . . . . .	9
4. Métodos de ensayo . . . . .	11
5. Estudios <i>in vivo</i> en el hombre . . . . .	15
6. Interpretación de los resultados . . . . .	16
7. La relación ventajas-riesgos . . . . .	17
8. Investigaciones necesarias . . . . .	18
9. Conclusiones y recomendaciones . . . . .	19

**GRUPO CIENTIFICO DE LA OMS SOBRE PRINCIPIOS Y PROBLEMAS  
DE EVALUACION Y ENSAYO DE LA ACCION MUTAGENICA  
DE LOS MEDICAMENTOS**

*Ginebra, 5-10 de julio de 1971*

*Miembros : \**

- Dr. H. Froberg, Director del Instituto de Toxicología E. Merck, Darmstadt, República Federal de Alemania
- Dr. Z. Hradečná, Profesor de Biología, Instituto de Biofísica de la Academia Checoslovaca de Ciencias, Brno, Checoslovaquia
- Dr. D. R. Laurence, Profesor de Farmacología Clínica, University College Hospital Medical School, Universidad de Londres, Inglaterra (*Presidente*)
- Dr. G. Röhrborn, Profesor de Genética Humana, Universidad de Heidelberg, República Federal de Alemania
- Dr. W. L. Russell, Director Científico de la Sección de Genética de Mamíferos, División de Biología, Laboratorio Nacional de Oak Ridge, Tennessee, Estados Unidos de América (*Relator*)
- Dr. G. Zbinden, Profesor de Patología Experimental y Toxicológica, Universidad de Zurich, Suiza (*Vicepresidente*)

*Representantes de otras organizaciones :*

*Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer :*

- Dr. C. Agthe, Técnico Principal del Servicio de Carcinogénesis Química, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, Lyon, Francia
- Dr. R. Montesano, Técnico del Servicio de Carcinogénesis Química, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, Lyon, Francia

*Secretaría :*

- Dr. P. Calabresi, Profesor de Medicina de la Universidad Brown, Hospital General Roger Williams, Providence, R.I., Estados Unidos de América (*Asesor temporero*)
- Dr. H. Friebel, Jefe del Servicio de Eficacia e Inocuidad de los Medicamentos, OMS (*Secretario*)
- Dr. I. Khan, Servicio de Eficacia e Inocuidad de los Medicamentos, OMS
- Dr. M. S. Legator, Jefe del Servicio de Toxicología Genética, Departamento de Sanidad, Educación y Asistencia Social, Servicio de Salud Pública, Inspección de Alimentos y Medicamentos, Washington, D.C., Estados Unidos de América (*Asesor temporero*)
- Dr. W. W. Nichols, Jefe del Departamento de Citogenética, Instituto de Investigaciones Médicas, Camden, N. J., Estados Unidos de América (*Asesor temporero*)

---

\* No pudo asistir el Dr. J. Jacob, Profesor de Farmacología del Instituto Pasteur de París (Francia).

# PRINCIPIOS Y PROBLEMAS DE EVALUACION Y ENSAYO DE LA ACCION MUTAGENICA DE LOS MEDICAMENTOS

Informe de un Grupo Científico de la OMS

El Grupo Científico de la OMS sobre Principios y Problemas de Evaluación y Ensayo de la Acción Mutagénica de los Medicamentos se reunió en Ginebra del 5 al 10 de julio de 1971. En nombre del Director General abrió la reunión el Dr. V. Fattorusso, Director de la División de Farmacología y Toxicología, que dio cuenta a grandes rasgos de la finalidad de la reunión en relación con el programa emprendido por la OMS para promover la eficacia y la inocuidad de los medicamentos.

## 1. INTRODUCCION

En 1964, la 17ª Asamblea Mundial de la Salud acordó <sup>1</sup> pedir al Director General « que, asistido por el Comité Consultivo de Investigaciones Médicas » formulara « principios y normas susceptibles de aceptación general para la evaluación de la inocuidad y la eficacia de los medicamentos ».

En cumplimiento de esa petición, la OMS ha reunido ya cuatro grupos científicos, que han informado sobre los principios aplicables al estudio preclínico de la inocuidad de los medicamentos, a la evaluación clínica de los medicamentos, a la investigación experimental de la acción teratógena de los medicamentos y a la investigación y la evaluación de la acción carcinogénica en los ensayos de medicamentos.<sup>2</sup> El Grupo, de cuya reunión se da cuenta en el presente informe, ha deliberado sobre la evaluación y el ensayo de la acción mutagénica de las sustancias de posible utilidad terapéutica.

Entiende el Grupo que el riesgo de acción mutagénica debe evaluarse en todos los medicamentos. Los resultados de la evaluación indicarán si es o no es necesario practicar ensayos. Además de proponer un orden de prioridad para la selección de los medicamentos que deban ensayarse, el Grupo ha examinado los métodos de ensayo disponibles, dedicando atención especial a las técnicas de experimentación que pueden servir de punto

---

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

<sup>2</sup> *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, N° 341 ; 167, N° 364 ; 1968, N° 403 ; y 1969, N° 426, respectivamente.

de partida para las pruebas de acción mutagénica en los animales y en el hombre, y ha destacado el excepcional interés de algunos procedimientos que probablemente serán de utilidad en los años próximos. Teniendo en cuenta el rápido progreso de los conocimientos sobre la mutagénesis y la posibilidad inminente de que se establezcan métodos de ensayo nuevos o perfeccionados, resulta difícil recomendar técnicas normalizadas e « improcedente sentar e imponer normas rígidas, con especificaciones detalladas de las pruebas que deban practicarse ».<sup>1</sup> Ello no obstante, el Grupo ha tratado de sentar los principios fundamentales aplicables a la evaluación y el estudio experimental de los riesgos de acción mutagénica.

También ha deliberado el Grupo sobre la interpretación de los resultados experimentales y sobre su utilidad para la determinación de la eficacia terapéutica y los riesgos de las sustancias ensayadas. En ésta, como en otras ramas de la toxicología, la extrapolación de los resultados de los ensayos al caso del hombre plantea un problema difícil, que exige detenidos estudios interdisciplinarios.

## 2. CONSIDERACIONES GENERALES

En los últimos años se ha manifestado en el mundo entero una inquietud cada vez mayor por el peligro que pudieran representar para la humanidad las mutaciones génicas y las aberraciones cromosómicas causadas por medicamentos y por otros productos químicos. En el presente informe, el Grupo se ha limitado a estudiar el caso de los medicamentos, entendiendo por medicamento « cualquier sustancia o producto utilizado, o destinado a ser utilizado, para modificar o explorar un sistema fisiológico o un estado patológico, en beneficio del individuo que lo recibe ».<sup>2</sup>

Las funciones que incumben a este respecto a las instituciones científicas, los investigadores y los servicios de salud son las siguientes :

- 1) determinar en cada caso si hay o no un riesgo de acción mutagénica que pueda llegar a ser grave ;
- 2) determinar la magnitud y la importancia de ese riesgo, si lo hubiera ;
- 3) recomendar medidas adecuadas para la protección de la salud de las poblaciones y de las personas, por medio de la supresión o la reducción del riesgo ;

---

<sup>1</sup> Oficina Regional de la OMS para Europa (1964) *Symposium on the toxicology of drugs*, Copenhague (documento reproducido en multicopista). La Organización tiene un corto número de ejemplares de este informe a disposición de los especialistas interesados, por razones oficiales o profesionales, en los estudios sobre mutagénesis. Las peticiones deben dirigirse a la Oficina Regional de la OMS para Europa, Copenhague (Dinamarca).

<sup>2</sup> *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1967, N° 341, pág. 7.

4) fomentar las investigaciones sobre la mutagénesis y orientar acertadamente las enseñanzas correspondientes.

A continuación se formulan algunas observaciones acerca de esas actividades :

1) *Riesgos de acción mutagénica que pueden llegar a ser graves*

Aunque no se conoce la proporción de casos de mutagénesis debidos a los medicamentos, las siguientes observaciones hacen temer que el problema planteado sea grave.

a) Se ha observado que muchas sustancias causan mutaciones génicas en microorganismos y en insectos.

b) Se ha demostrado que algunos medicamentos causan mutaciones en ciertos mamíferos y en sistemas de células somáticas humanas.

c) En el caso del hombre se han observado aberraciones cromosómicas de frecuencia significativa en productos de abortos espontáneos y en recién nacidos, pero no se conoce la influencia que pueda tener en ese fenómeno el uso de medicamentos.

d) Es cada vez más frecuente el uso de medicamentos con efectos sobre los ácidos nucleicos para el tratamiento de niños y adultos con enfermedades que no pueden considerarse malignas (psoriasis, virosis, etc.) o con trastornos debidos a modificaciones de la reactividad inmunológica.

2) *Magnitud e importancia del riesgo*

La complejidad genética del organismo humano abre innumerables posibilidades de mutación. No se dispone de datos fidedignos sobre las variaciones recientes de la proporción de mutaciones en la especie humana, porque no se han desarrollado programas de vigilancia sistemática de poblaciones, pero las enfermedades de origen genético van tomando cada vez mayor importancia relativa, conforme disminuyen la frecuencia y la gravedad de las enfermedades parasitarias y bacterianas.

Hay dos tipos principales de alteraciones genéticas: las aberraciones cromosómicas y las mutaciones génicas, que pueden afectar lo mismo a las células somáticas que a las germinales. Aunque las alteraciones patológicas de uno u otro tipo de células pueden tener consecuencias graves para la salud pública, las mutaciones sobrevenidas en las células germinales son de capital importancia por el riesgo que acarrearán para las generaciones venideras.

Mientras no se conozca la relación que hay entre los efectos mutagénicos de un compuesto químico en sistemas celulares experimentales y su aptitud para surtir esos mismos efectos en el hombre, debe considerarse que el riesgo es suficiente para que se adopten de inmediato medidas de protección basadas en todos los conocimientos disponibles.

3) *Medidas de protección de la salud de las poblaciones y las personas, por medio de la supresión o la reducción del riesgo*

La dificultad que hay para hacer extensivos al caso del hombre los resultados de la experimentación con animales se debe seguramente más a la imposibilidad de observar las lesiones de las células humanas que a las diferencias entre el hombre y otras especies en lo que respecta a la susceptibilidad para la acción de los mutágenos. Es más, todo lo que sabemos acerca de la genética y la citología del hombre y de los animales superiores abona la hipótesis de la analogía fundamental entre uno y otros. No se conoce todavía ninguna prueba o serie de pruebas que permitan prever con seguridad y con precisión la aparición de mutaciones en el hombre ; por eso cualquier intento de fijar normas invariables para la práctica de pruebas sistemáticas sería perjudicial para el progreso de los conocimientos científicos sobre la cuestión, consideración que debe tenerse muy en cuenta en la lectura del presente informe.

La disparidad de pareceres de los investigadores en lo que respecta a las pruebas más útiles para evaluar la acción mutagénica de los medicamentos obliga a dejar la elección de método al buen criterio de cada especialista que, para tomar su decisión, tendrá en cuenta las disponibilidades de personal preparado y de medios materiales. En realidad, el uso de métodos distintos puede ser una ventaja, pues permite una mayor diversificación de los resultados y de los estudios.

En la investigación y la evaluación de los efectos mutagénicos de los medicamentos pueden usarse varios métodos de experimentación (véase la sección 4), entre los que merecen consideración especial los que se basan en principios farmacológicos acertados y permiten estudiar determinados extremos, como la relación dosis-efecto, la absorción y la distribución del medicamento en el organismo, el grado de exposición de los tejidos receptores, los procesos de metabolismo y eliminación, y las interacciones con otros medicamentos, con agentes químicos o físicos y con virus.

4) *Investigación y enseñanza*

En la imposibilidad de prever cuándo se dispondrá de una o de varias pruebas que reúnan todas las condiciones indispensables para un pronóstico acertado, convendrá fomentar el estudio de técnicas y sistemas diferentes, para facilitar el establecimiento de una serie de métodos relativamente precisos.

Son muy pocos los estudios efectuados en colaboración sobre los métodos de uso común en toxicología y muy tímidos los intentos de coordinar los procedimientos seguidos por distintos investigadores. La evaluación de los efectos mutagénicos brinda a los toxicólogos una verdadera oportunidad de emprender estudios de esa naturaleza antes de que los métodos actuales se difundan mucho, y el Grupo recomienda encarecidamente a los organis-

mos competentes en la materia que habiliten medios financieros suficientes para las investigaciones fundamentales y aplicadas sobre esta cuestión. En las enseñanzas teóricas y prácticas se procurará, por otra parte, fomentar los criterios interdisciplinarios en relación con las investigaciones, y especialmente con la colaboración práctica entre los especialistas en genética y en farmacología.

### **3. MEDICAMENTOS QUE DEBEN EVALUARSE Y ENSAYARSE**

#### **3.1 Evaluaciones y ensayos**

En el estudio de la acción mutagénica de los medicamentos hay que distinguir entre evaluaciones y ensayos. Las evaluaciones pueden basarse en datos distintos de los resultados de la experimentación sobre animales (por ejemplo, en las características del medicamento, en la forma de administración probable o en datos epidemiológicos) y en las propiedades estructurales, bioquímicas y farmacológicas de la sustancia estudiada que puedan causar directa o indirectamente lesiones genéticas. A la vista de los resultados de la evaluación podrá decidirse muchas veces si procede o no efectuar ensayos en animales; la experimentación podría resultar inútil, por ejemplo, en el caso de compuestos pertenecientes a grupos químicos bien estudiados en los que se haya comprobado por medio de ensayos u observaciones de otro tipo la ausencia de acción mutagénica. A la inversa, cuando se compruebe en los ensayos sobre animales que un medicamento tiene acción mutagénica, deberán emprenderse detenidos estudios de un número considerable de compuestos química y farmacológicamente afines. Es posible, en efecto, que esos ensayos comparativos permitan identificar las sustancias con menor riesgo de acción mutagénica.

#### **3.2 Orden de prioridad de los ensayos**

La escasez de personal y de centros de investigación especializados no permite efectuar ensayos de acción mutagénica con todos los medicamentos en uso. Convendrá, por tanto, adoptar el orden de prioridad siguiente para los ensayos de medicamentos en uso y medicamentos nuevos:

##### *3.2.1 Gran prioridad*

- 1) Productos de afinidad química, farmacológica y bioquímica con mutágenos conocidos o presuntos
- 2) Productos con determinados efectos tóxicos en los animales, a saber:

- a) depresión de la actividad funcional de la médula ósea con las dosis toleradas
  - b) inhibición de la espermatogénesis o la ovogénesis con las dosis toleradas
  - c) inhibición de la mitosis (por ejemplo, en el epitelio intestinal y en otros tejidos de crecimiento rápido) con las dosis máximas toleradas
  - d) efectos teratógenos, con las dosis máximas toleradas
  - e) efectos carcinogénicos
  - f) esterilidad o semiesterilidad comprobadas en estudios de la función reproductiva
  - g) estímulo o inhibición del crecimiento de un órgano, un sistema celular o un virus determinado, o de su actividad de síntesis
  - h) inhibición de la inmunogénesis con las dosis máximas toleradas
- 3) Medicamentos de uso frecuente y prolongado durante varios años, especialmente en niños y en adultos jóvenes
  - 4) Medicamentos prescritos a una proporción elevada de la población
  - 5) Medicamentos usados para la profilaxis general
  - 6) Medicamentos objeto de consumo abusivo y muy difundido
  - 7) Productos que entran en contacto con los espermatozoides en concentraciones elevadas (por ejemplo, agentes de conservación del semen y contraceptivos vaginales).

### 3.2.2 *Poca prioridad*

Son muchos los grupos de medicamentos que se usan desde hace años sin que se hayan observado indicios químicos, toxicológicos o de otro tipo de eventuales efectos mutagénicos. En estos casos bastará ensayar un corto número de productos representativos de cada grupo químico.

### 3.3 **Evaluación y ensayo de medicamentos nuevos**

Tratándose de medicamentos nuevos, la investigación de posibles efectos mutagénicos debe considerarse preceptiva en todos los casos.

1) Los compuestos de afinidad química, bioquímica o farmacológica con mutágenos conocidos o presuntos deben ser objeto de una investigación preliminar de efectos mutagénicos antes de que se inicien los ensayos terapéuticos.

2) Todos los productos que tengan uno u otro de los efectos tóxicos enumerados en la sección 3.2.1 y los que pertenezcan a grupos químicos

nuevos o poco estudiados deben ensayarse antes del comienzo de la experimentación terapéutica propiamente dicha.

### **3.4 Sustancias biológicas**

En el caso de las sustancias biológicas, la investigación de los efectos mutagénicos plantea problemas especiales; se sabe, por ejemplo, que determinadas vacunas de gérmenes vivos causan alteraciones cromosómicas en el hombre. Al establecer el orden de prioridad para el ensayo de esos productos habrá que dedicar atención muy especial a los preparados que contengan microorganismos vivos o que puedan alterar el ADN.

## **4. METODOS DE ENSAYO**

Las pruebas de la acción mutagénica deben considerarse parte integrante de los ensayos toxicológicos y podrán incorporarse a los correspondientes programas. En el caso de los estudios sobre toxicidad subaguda y crónica, por ejemplo, podrían modificarse los protocolos de experimentación para dar cabida a los ensayos de investigación de genes letales dominantes y a los estudios citogenéticos.

Como no es de esperar que baste una sola prueba o una sola serie de pruebas para descubrir e identificar todos los agentes mutagénicos, deberán emplearse para los ensayos métodos muy variados. Huelga decir que los métodos propuestos a continuación acabarán por modificarse y que, en algunos casos, serán sustituidos por métodos nuevos.

### **4.1 Especificaciones de medicamentos<sup>1</sup>**

Antes de efectuar los estudios sobre la acción mutagénica habrá que procurarse las especificaciones de identidad y estabilidad del medicamento y las de contenido máximo de impurezas. Si las especificaciones se modifican por una u otra razón (uso de métodos de fabricación nuevos, por ejemplo) habrá que evaluar los efectos de esas modificaciones en el resultado de los estudios de la acción mutagénica efectuados con el medicamento inicial.

Las propiedades físicas del medicamento (solubilidad, tamaño de las partículas, etcétera) influyen mucho en la actividad biológica. También debe tenerse en cuenta la naturaleza del vehículo.

---

<sup>1</sup> El texto de esta sección es, con ligeras modificaciones, el de la sección 4.2.1 del informe del Grupo Científico de la OMS sobre Principios Aplicables al Estudio Preclínico de la Inocuidad de los Medicamentos (*Org. mund. Salud, Ser. Inf. técn.*, 1967, N° 341, pág. 12).

#### 4.2 Especies que deben usarse para los ensayos de la acción mutagénica

Los ensayos de la acción mutagénica de los medicamentos deben efectuarse principalmente en mamíferos. Para el estudio de cuestiones especiales pueden usarse también otras especies y sistemas de ensayo (virus, microorganismos, insectos del género *Drosophila*, peces, aves y plantas).

Los ensayos sobre esos sistemas o sobre cultivos hísticos *in vitro* (incluso los de células humanas) deben considerarse complementarios de los efectuados en mamíferos. Los resultados obtenidos en virus y en microorganismos no pueden hacerse directamente extensivos al caso de los mamíferos, pero son útiles en muchos casos para la investigación de los mecanismos moleculares básicos.

Las especies de uso más común en los ensayos de acción mutagénica son el ratón, la rata y el criceto (hámster) chino, animales todos ellos sobre los que se dispone de abundantes datos fundamentales. Antes de considerar que un producto cualquiera está exento de efectos mutagénicos, convendrá ensayarlo en el hombre, después de haberlo experimentado en animales de laboratorio (véanse las secciones 5 y 6).

#### 4.3 Factores que influyen en los ensayos en mamíferos

##### 4.3.1 Absorción, distribución, metabolismo y eliminación del medicamento

La acción farmacocinética y el metabolismo de un medicamento pueden variar de unas especies a otras; esa variación aumenta la dificultad del pronóstico en lo que respecta a los efectos en el hombre. De ahí la necesidad de elegir los animales de experimentación teniendo en cuenta las modalidades de absorción, distribución, metabolismo y eliminación del medicamento en las distintas especies y en el hombre.

También pueden obtenerse datos de gran importancia determinando la concentración del medicamento en los distintos órganos receptores (por ejemplo, testículos, ovarios o médula ósea) o en las células.

La administración de un medicamento puede estimular o inhibir la formación de las enzimas necesarias para su metabolismo o para el metabolismo de otro producto. Por eso, cuando se administren varios medicamentos habrá que tener en cuenta en los ensayos los efectos eventuales de estímulo o inhibición de la actividad enzimática.

##### 4.3.2 Otros factores

Pueden influir en los resultados de los ensayos la especie, la estirpe, la edad, el sexo, la alimentación y las condiciones de vida de los animales de laboratorio, la presencia de enfermedades infecciosas y las interacciones

del medicamento con otras sustancias. Si no se tienen muy en cuenta todos esos factores los resultados de los ensayos podrán inducir a error.<sup>1</sup>

#### 4.4 Métodos de experimentación<sup>2</sup>

##### 4.4.1 Administración del medicamento

En las pruebas iniciales se procurará aumentar al máximo los efectos del medicamento eligiendo una vía de administración que permita obtener concentraciones elevadas en los tejidos y en la sangre. Si esas pruebas dan resultados positivos, se practicará en todos los casos un ensayo definitivo de administración del medicamento por las vías previstas para su uso clínico.

Conviene practicar ensayos con pautas de administración en dosis única y en varias dosis.

Generalmente, las pruebas se efectúan con tres niveles distintos de dosificación. La dosis máxima deberá causar alteraciones clínicas, hematológicas, bioquímicas o anatómicas (es decir, efectos tóxicos), pero será compatible con la supervivencia de la mayoría de los animales. La dosis mínima será aproximadamente la correspondiente al « umbral » farmacológico de la sustancia ensayada en la especie que se utilice para la experimentación y se elegirá teniendo en cuenta la dosificación prevista para el caso del hombre. También hay que tener presente en la elección de dosis las posibles diferencias de susceptibilidad para el medicamento entre los animales de experimentación y el hombre.

##### 4.4.2 Tamaño de los grupos testigo y de los grupos de ensayo

Las experiencias deben efectuarse con grupos testigo adecuados. Conviene utilizar métodos estadísticos para reducir al mínimo las variaciones aleatorias de los resultados y para determinar el tamaño de los grupos de experimentación y los grupos testigo. El cotejo de los datos obtenidos en los grupos testigo de distintas experiencias puede ser útil para vigilar la estabilidad del sistema de ensayo.

##### 4.4.3 Comunicación de los resultados

Todos los datos que se obtengan en los ensayos de acción mutagénica deben registrarse circunstanciadamente y se darán a conocer con una presentación adecuada. Los datos que deben reunirse y archivarse son

<sup>1</sup> Para más detalles, véanse las secciones 4.1.2 a 4.1.5 del informe del Grupo Científico de la OMS sobre 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, págs. 11-14).

<sup>2</sup> Para más detalles, véase la bibliografía de la página 20.

prácticamente los mismos cuyo acopio se recomienda para los ensayos de la acción carcinogénica<sup>1</sup> y se darán a conocer, debidamente resumidos, sea por publicación en revistas, sea por comunicación directa a los interesados. Por razones evidentes, no será posible insertar en los resúmenes todos los detalles de importancia, pero no deberá omitirse ningún dato indispensable en lo que respecta a la estructura química y la pureza de los productos ensayados, a la dosis y la vía de administración, a los disolventes o medios de suspensión, a los sistemas y las técnicas de ensayo, al número, el sexo y la estirpe de los animales de experimentación, a los casos positivos y negativos observados en el grupo testigo y a los métodos estadísticos utilizados. Los datos sobre resultados negativos pueden consignarse en forma abreviada, pero deberán facilitarse íntegramente a los investigadores que los pidan. Si los resultados negativos discrepan de los datos obtenidos anteriormente por otro investigador, deberán exponerse con detenimiento y se examinarán las posibles causas de discrepancia.

Los resultados positivos deben darse a conocer acompañados de la documentación correspondiente, para que la experiencia pueda evaluarse debidamente y para que otros investigadores puedan repetirla en todos sus detalles. Se usarán métodos estadísticos adecuados, que deberán indicarse en los informes, en los que también se examinará la importancia biológica de los resultados y se citarán los datos publicados con anterioridad acerca de los mismos productos o de productos afines.

Para el acopio y la difusión de los datos se emplearán formularios fáciles de archivar y de consultar.

#### 4.5 Métodos que se proponen para los ensayos de la acción mutagénica

Aunque no todos los investigadores están de acuerdo acerca de los métodos más adecuados para los ensayos de la acción mutagénica de los medicamentos, se han formulado en varias reuniones científicas sobre cuestiones afines recomendaciones que pueden servir de punto de partida para la solución del problema. En esas mismas reuniones se ha encarecido la necesidad de practicar frecuentes reevaluaciones de las técnicas en uso y de modificarlas en función de los nuevos adelantos.

Convendría, en opinión del Grupo, que se eligieran provisionalmente algunas de las pruebas en uso, entre las que cabe citar como más representativas las siguientes: investigación de genes dominantes letales, análisis citogenéticos *in vivo*, valoraciones en huéspedes, uso de sistemas genéticos de células somáticas para la investigación de mutaciones génicas, recuento de las translocaciones en preparaciones meióticas de testículo de ratón, inducción experimental de anomalías cromosómicas en la embriogénesis inicial de mamíferos, recuento de anomalías cromosómicas estructurales y numéricas en oocitos sin fecundar, estudio de las mutaciones génicas en

<sup>1</sup> Véase: *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1969, N° 426, pág. 18.

células germinales, e investigación de translocaciones por medio de ensayos de fecundidad en la descendencia  $F_1$ . En general, esas pruebas tienen por objeto la investigación de mutaciones génicas o anomalías cromosómicas de las células somáticas o germinales y presentan ventajas e inconvenientes que deben sopesarse en el momento de la elección.

Hay, por otra parte, sectores de investigación con perspectivas interesantes en lo que respecta al establecimiento ulterior de métodos de ensayo útiles, por ejemplo la paquitenografía, el análisis de cromosomas por fluorescencia, o por procesos de « desnaturalización » y « renaturalización », el estudio de las diferencias de susceptibilidad de distintos tipos de células somáticas y germinales para la inducción de mutaciones, la automatización de los análisis cromosómicos, la investigación de mutágenos de humores orgánicos con acción sobre microorganismos u otros sistemas indicadores, y el uso de sistemas indicadores de células secuestradas en huéspedes humanos.

Las enumeraciones que anteceden no deben considerarse exclusivas, sino que podrán tomarse también en consideración otros métodos que no figuran en ellas.

Es de señalar que en casos especiales los métodos de investigación preliminar dan resultados de interpretación dudosa; cuando así ocurra, convendrá utilizar otros métodos complementarios que contribuyan al esclarecimiento del problema, por ejemplo, la prueba del *locus* específico cuando se trate de evaluar directamente las mutaciones génicas en células germinales de mamíferos, una vez comprobada por otras técnicas la presencia de mutaciones génicas o cromosómicas.

## 5. ESTUDIOS *IN VIVO* EN EL HOMBRE

Los estudios en el hombre pueden ser de dos tipos :<sup>1</sup> exámenes individuales e investigaciones epidemiológicas. En un caso y en otro, su práctica puede resultar entorpecida por consideraciones de orden médico, deontológico o jurídico o por la necesidad de tener en cuenta factores de variación imprevisible, que complican la organización de los estudios.

### 5.1 Estudios sobre individuos

- a) Examen de los cromosomas de células somáticas.
- b) Estudio de las aberraciones cromosómicas en células germinales (espermatozoides, oocitos). Este tipo de investigaciones sólo deben efectuarse en casos especiales.
- c) Valoración por medio de huéspedes humanos.

---

<sup>1</sup> Véase para más detalles la bibliografía de la página 20.

## 5.2 Estudios epidemiológicos (vigilancia de poblaciones)

Estas investigaciones permiten descubrir a veces efectos mutagénicos que han pasado inadvertidos en los estudios preliminares, pero presentan el inconveniente de que han de abarcar muchas variables en las que no es posible influir.

a) Estudios cromosómicos de los fetos en los casos de aborto espontáneo. Los resultados pueden variar mucho según el tiempo transcurrido entre la concepción y el aborto y, como en todos los estudios epidemiológicos, resulta difícil y hasta imposible determinar la etiología.

b) Aberraciones cromosómicas en recién nacidos.

c) Variaciones de la relación intersexual. Como la proporción entre varones y hembras depende de muchos factores, sus variaciones son difíciles de interpretar y sólo permiten poner de manifiesto efectos muy aparatosos.

d) Fenotipos marcadores. Además de ser muy costoso, este método sólo permite descubrir modificaciones muy aparatosas; por otra parte, las posibles fenocopias hacen muy difícil sentar un diagnóstico preciso.

e) Marcadores de células somáticas. Los estudios sobre marcadores de células somáticas (por ejemplo, la actividad enzimática y los marcadores cromosómicos y proteínicos, como las hemoglobinas) para la investigación de modificaciones celulares en individuos y en poblaciones ofrecen perspectivas interesantes, pero no están todavía muy adelantados.

## 6. INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Cuando se admite que la observación de un efecto mutagénico en los animales indica un posible riesgo para el hombre, se plantean problemas semejantes a los de otras ramas de la toxicología. Es de notar, sin embargo, que la confirmación en el hombre de una acción mutagénica observada en animales de experimentación puede resultar más difícil que la comprobación de efectos tóxicos de otro tipo. Un resultado positivo en una especie animal debe considerarse como indicio de posible actividad mutagénica en el hombre, a no ser que pueda demostrarse que hay diferencias notables entre el hombre y la especie utilizada en lo que respecta al metabolismo, la farmacodinamia o los efectos farmacológicos del producto. Si hay efectivamente diferencias de ese tipo, debe ponerse en tela de juicio la significación del efecto mutagénico observado para la especie humana.

### 6.1 Relación dosis-efecto

En ésta como en otras ramas de la investigación toxicológica, la relación dosis-efecto es importante y debe determinarse siempre que sea posible.

En la interpretación de la relación dosis-efecto debe tenerse en cuenta la posibilidad de que la acción mutagénica de un producto se ejerza por dos o más mecanismos diferentes (que podrían corresponder, por ejemplo, a fases distintas del ciclo celular) y, si esa hipótesis se confirma, deberá trazarse una curva dosis-efecto por cada mecanismo de acción observado.

También es importante determinar si hay correlación entre las curvas dosis-efecto correspondientes a la acción mutagénica y las correspondientes a otros efectos biológicos de interés. Esas determinaciones son especialmente útiles para el estudio de la absorción, la metabolización, la eliminación y la penetración de los medicamentos a través de las barreras biológicas. Se procurará determinar la correlación entre las curvas dosis-efecto correspondientes a la acción mutagénica y las que expresan las concentraciones del medicamento en los órganos (testículos, ovario, médula ósea, etc.) y las células sobre las que se ejerce su acción. También hay que tomar en consideración las modificaciones del metabolismo y la eliminación por efecto de las sobrecargas medicamentosas, los fenómenos de estímulo o inhibición de las enzimas metabolizantes y las posibles interacciones con otros agentes quimioterapéuticos.

## 6.2 Interpretación

Para la recta interpretación de los resultados es condición indispensable que las experiencias se hayan efectuado debidamente. Los únicos que pueden pronunciarse con conocimiento de causa sobre el uso de un medicamento en estudio son los especialistas informados no sólo de todos los factores que influyen en la posibilidad de conciliar los eventuales resultados contradictorios de distintos ensayos, sino también de los demás datos biológicos disponibles acerca del producto y de sus presuntas indicaciones. Las decisiones que se tomen en cada caso deberán ser objeto de evaluaciones periódicas, habida cuenta del progreso de los conocimientos y de las técnicas.

## 7. LA RELACION VENTAJAS-RIESGOS

Aunque los conocimientos disponibles no permiten evaluar la relación entre ventajas y riesgos con la precisión indispensable para la práctica clínica, el médico sigue teniendo el problema de recetar o no recetar medicamentos de actividad mutagénica conocida o posible. Claro está que la decisión de utilizar un mutágeno conocido para el tratamiento de una enfermedad grave o que amenaza la vida no ofrece dificultades, pero cada vez es más frecuente el uso de medicamentos de acción mutagénica en enfermedades de evolución lenta, durante las cuales el enfermo puede procrear (por ejemplo la psoriasis, la artritis reumatoide y otros procesos en los que

se altera la reactividad inmunogénica). Análogos problemas puede plantear el uso de ciertos agentes antivíricos y antimicrobianos.

Es difícil calcular en valores absolutos las lesiones manifiestas resultantes de mutaciones, pero hay procedimientos que permiten reducir el riesgo, por ejemplo, la adopción de medidas para evitar la procreación durante el tratamiento y varios meses después, en todos los casos en que se administren mutágenos a enfermos de uno u otro sexo. Esa misma práctica se aplica ya en el caso de los tratamientos con radiaciones ionizantes. Otra precaución, cuando existe la posibilidad de elegir entre varios medicamentos de acción mutagénica conocida, es emplear el que menos riesgo presente para el individuo y para la población.

Es necesario, por último, tomar en consideración la verosimilitud mayor o menor de los indicios de acción mutagénica, la posibilidad de administrar otros tratamientos, la naturaleza de la enfermedad y las circunstancias personales del enfermo.

### 8. INVESTIGACIONES NECESARIAS

Cuando se trata de determinar la importancia y la naturaleza de las investigaciones indispensables para esclarecer debidamente el fenómeno de la mutagénesis química, resulta instructivo comparar las numerosas dificultades que plantean esos estudios con los problemas, no muy numerosos pero sí muy difíciles, de la mutagénesis debida a las radiaciones. Hay, por ejemplo, un marcado contraste entre el corto número de tipos de radiaciones ionizantes, cualitativamente diferentes, y la abundancia, cada vez mayor, de tipos de medicamentos químicamente distintos. Por otra parte, en el caso de las radiaciones puede determinarse con precisión la penetración hasta las células germinales en los animales de experimentación, y la dosimetría no plantea problemas difíciles, a diferencia de lo que ocurre con los mutágenos químicos, respecto de los cuales hay que tomar en consideración la farmacodinamia de cada producto y en especial la cantidad de éste (o de sus metabolitos) que llega a las células receptoras, el tiempo que permanece en ellas y la variación de todos esos parámetros según la vía de administración y según las dosis empleadas. Por todas esas razones es mayor la incertidumbre de las extrapolaciones de un organismo a otro y hasta de una fase a otra de la célula germinal.

Además de las dificultades antedichas, los resultados de los pocos estudios que se han efectuado sobre la mutagénesis química en animales han puesto de manifiesto otros problemas inesperados. En los ensayos de varios agentes alquilizantes ha podido observarse, por ejemplo, que la relación entre mutaciones génicas y recombinaciones cromosómicas en el ratón es muy inferior a la que resulta de la exposición a radiaciones ionizantes, situación a primera vista anómala, pues desde hace largo tiempo se

sabe que en los microorganismos, en las moscas *Drosophila* y en los vegetales superiores el cociente mutaciones génicas/recombinaciones cromosómicas es mayor en el caso de los agentes químicos que en el de las radiaciones ionizantes.

Aunque es posible determinar hasta cierto punto el riesgo genético inherente al uso de un medicamento aislado, parece evidente que la esperanza más fundada de abordar con eficacia el problema que plantea el arsenal ingente y cada vez mayor de medicamentos de la farmacopea moderna está en la eventualidad de que las investigaciones fundamentales permitan descubrir algunos principios de validez general. No es menos evidente que para esclarecer los complejos problemas de la mutagénesis química habrá que efectuar muchas más investigaciones de las que fueron necesarias para el estudio de la mutagénesis causada por las radiaciones.

Entre los principios generales que será preciso esclarecer están los relativos a los mecanismos fundamentales de la mutagénesis química en escala molecular, cuestión en cuyo estudio se han efectuado ya progresos notables. Aunque la protección contra los riesgos genéticos no exige como condición indispensable el conocimiento perfecto de los mecanismos moleculares, debe mantenerse y aumentarse la ayuda para las investigaciones correspondientes, que sin duda ninguna contribuirán de manera apreciable al mejoramiento de los métodos de ensayo.

## 9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- 1) Es necesario evaluar la posible acción mutagénica de todos los medicamentos, sea por medio de ensayos especiales, sea por otros procedimientos.
- 2) Si los ensayos de la acción mutagénica se consideran indispensables, convendrá establecer un orden de prioridad, acerca del cual se dan en el presente informe algunas indicaciones
- 3) No se recomienda la práctica de ninguna prueba o serie de pruebas determinadas, pero se indican métodos apropiados para emprender un programa de ensayos.
- 4) Además de los métodos de ensayo en uso, es posible que lleguen a establecerse otros de gran utilidad, gracias a determinadas investigaciones que abren ya perspectivas interesantes.
- 5) En los ensayos de la acción mutagénica deberán tenerse muy en cuenta los principios de la genética y la farmacología.
- 6) También deberá tenerse muy presente la importancia de la coordinación de los métodos de ensayo, con los de registro y difusión de los datos.

7) Es muy de recomendar que se aumente la ayuda para investigaciones fundamentales y aplicadas sobre la mutagénesis.

8) En las actividades de enseñanza y formación de personal se procurará fomentar la adopción de un criterio interdisciplinario por parte de los especialistas en genética y de los farmacólogos.

#### **Bibliografía**

Fishbein, L. W., Flamm, G. y Falk, H. L. (1970) *Chemical mutagens in man's environment*, Nueva York, Academic Press

Hollaender, A., ed. (1971) *Chemical mutagens*, vols. 1 y 2, Nueva York y Londres, Plenum Press

Vogel, F. y Röhrborn, G., ed. (1970) *Chemical mutagenesis in mammals and man*, Berlín, Heidelberg y Nueva York, Springer