

I Investigación

C Clínica

y

B Bioética

Boletín de la Sociedad Española de Farmacología Clínica dirigido a los Comités Éticos de Investigación Clínica

Hacia una concepción de la bioética apta para el siglo XXI

... y también en este número:
Estudios de toxicidad *in vitro*
y en animales

La resonancia mediática de las últimas noticias sobre el fin de la secuenciación del DNA de los cromosomas humanos, el eco de la reciente celebración del Congreso Mundial de Bioética en Gijón, la discusión sobre la permisibilidad de investigar con embriones humanos o la reciente presentación de una proposición de ley ante el Parlament de Catalunya sobre los derechos de información y autonomía del paciente y sobre documentación clínica constituyen una buena oportunidad para plantear –en un foro especializado como el de esta revista, pero también a todos los ciudadanos– qué es lo que queremos que sea la bioética, disciplina joven y actualmente de moda. Pero interesa antes dilucidar algunas cuestiones previas de cuya decisión depende el que la bioética se convierta en territorio cerrado y coto para «expertos», o bien que se configure como un elemento democratizador de las decisiones éticas, legales y sociales que conciernen a las aplicaciones biotecnológicas: unas decisiones que atañen de manera nueva a los Derechos Humanos ya reconocidos.

La reflexión bioética nació hace ya más de veinticinco años con la vocación de ser una forma distinta de tratar estas cuestiones. Se ha dicho que la bioética es uno de los grandes temas del nuevo milenio y que trae consigo un cambio cultural de importancia: los problemas a los que se refiere tienen que ser tratados de manera interdisciplinar y, además, el debate bioético no puede estar condicionado por los marcos de creencias determinadas, que afectan a quienes las poseen pero no a la sociedad en su conjunto. El debate tiene que extenderse al conjunto de la población, que se verá afectada por la biotecnolo-

gía y sus aplicaciones médicas y que es quien, de una u otra forma, las financia. De no ser así, la bioética se convertirá en una nueva forma de referirse a la moralina de siempre y en una ocasión más de hurtar a los ciudadanos la discusión y la adopción de las soluciones que les corresponden, colocando éstas ¡otra vez! en manos de los técnicos: los «bioeticistas».

En nuestro entorno coexisten actualmente diversas concepciones de la bioética y de sus objetivos que, en general, no se identifican claramente. A mi entender, es necesario asumir las diferencias, siendo conscientes de que, pese a ellas, se pueden construir acuerdos y soluciones provisionales que permitan seguir avanzado. Detrás de las distintas nociones de la bioética laten distintas concepciones de los derechos, de la libertad, de la persona en suma. El concepto de «dignidad humana» es un buen ejemplo para ver que la misma palabra puede tener significados distintos: su uso para aprobar o rechazar la eutanasia activa, la «muerte digna», es suficientemente ilustrativo de lo que quiero sugerir. Tras los diversos planteamientos existentes laten distintas concepciones de la libertad, de los derechos y, en definitiva, de la persona. En el ámbito de la reflexión sobre las implicaciones éticas, jurídicas y sociales de la biotecnología y de la biomedicina usamos frecuentemente los mismos términos para designar contenidos distintos –y a veces contrapuestos–, lo que dificulta sobremanera la claridad del debate. Tras poner de manifiesto las diferencias realmente existentes, es preciso dar un paso más y tratar de elaborar una «bioética flexible», que admita la coexistencia de principios diversos, puesto que plurales son los valo-

res en la sociedad en que vivimos. Lo que aquí se propone es la búsqueda de una manera fecunda de tratar los problemas bioéticos que evite las soluciones cerradas a cuestiones que, de suyo, son generales y abiertas. Una propuesta en pro de una bioética que proporcione criterios que permitan conseguir un compromiso en el que tengan cabida las diversas maneras de abordar el problema. Esta consideración abierta de los problemas bioéticos asume el pluralismo, de la misma manera que lo hacen las constituciones democráticas, que se conciben como un «compromiso de posibilidades» para la coexistencia de las posibles soluciones y no como un proyecto apriorístico que se deba asumir rígidamente. Como es natural, la flexibilidad conlleva un cierto grado de imprevisibilidad, no grata para los que desean la certeza absoluta en las decisiones, es decir, para los que buscan «recetas morales» mediante las cuales sentirse cómodamente seguros. Ahora, que estamos ya en el siglo XXI, parece llegado el momento de dejar los andadores y asumir las decisiones que nos corresponde tomar a nosotros mismos.

Sin embargo, ciertas corrientes de la bioética tienden a radicalizar su rigidez y dogmatismo. Si la bioética nació como reflexión autónoma sobre los problemas de la biotecnología y la medicina, pronto fue impregnándose de presupuestos dogmáticos más o menos explícitos. Los primeros en movilizarse para suministrar respuestas a los nuevos problemas médicos y biotecnológicos fueron los que provenían del campo religioso; en nuestro país, por ejemplo, fueron sectores de la iglesia católica, y así ha sucedido también en otros lugares con diferentes confesiones. Esto ha marcado, como no podía ser menos, el debate y la orientación de las pautas del mismo: convencidos de que los problemas tienen *una* solución, dejan al experto la tarea de encontrarla. Si solo se trata de un problema de «medios» ¡que los que saben, busquen *la* solución! Se diría que los problemas morales y políticos pueden ser transformados en problemas técnicos, para la solución de los cuales sí es relevante el conocimiento experto. Asistimos así a la proliferación de «recetas de cocina bioética», rígidas, incapaces de asumir el pluralismo como un «compromiso de posibilidades». Se dan «remedios», soluciones mágicas que, de nuevo, evitan pensar y decidir al sujeto implicado que confía en la solución del experto –del técnico en bioética– en quien ¡otra vez! vuelve a declinarse la propia responsabilidad.

En una sociedad que considera el pluralismo un valor, no sólo es imposible que todos pensemos igual

sino que ni siquiera es deseable. Pese a ello, es necesario idear acuerdos concretos en los cuales nos comprometamos (aunque sean distintas las razones que nos lleven a ello). La coexistencia de valores y principios en que se basa toda sociedad democrática tiene que ser asumida también en bioética: por eso, la propuesta de una «bioética flexible» parece ser una buena manera de concebir esta nueva disciplina para el siglo XXI. Los rasgos identificadores de nuestra concepción de la bioética –laica, plural y flexible–, se sustentan en los principios constitucionales y los Derechos Humanos, lo que, a su vez, la enmarca y la dota de contenido. Se trata de contar con marcos para el acuerdo, no con soluciones dogmáticas, ni consensos generales vacíos de contenido real, asumibles por todos pero que nada resuelven.

Y estamos obligados a elegir sin la garantía a priori de que optamos por el mejor modelo de todos los posibles. No contar con certidumbres previas deja al ser humano más sólo e inseguro, pero hay que estar dispuestos a resolver sin muletas y a asumir las consecuencias («atrévete a decidir», que decían los ilustrados). Lo quiera o no, la sociedad civil está involucrada en las decisiones y debe evitar caer en una nueva tecnocracia de expertos que dictamina sobre lo correcto y proporciona soluciones mágicas. La reflexión y la posterior normativización sobre la biotecnología y sobre la medicina constituye un ejercicio de democracia que debe apoyarse en el respeto a los Derechos Humanos reconocidos internacionalmente, cuyo ejemplo más actual lo constituye la Convención de Derechos Humanos y Biomedicina propiciada por el Consejo de Europa y, desde su publicación en el BOE del 20/10/99, derecho vigente en nuestro país.

En el campo de la sanidad y en el de la investigación podemos encontrar múltiples ejemplos que ilustren las anteriores afirmaciones. El principio de igualdad, la no-discriminación, proporciona los más señeros. Asimismo el respeto a la autonomía, la libertad individual, ha ocasionado cambios de envergadura. Por ello, el respeto y la promoción de los Derechos Fundamentales son un criterio a la hora de establecer políticas sanitarias y también áreas de investigación prioritarias. También en bioética, el acogerse a estos criterios representa una guía fiable. Y dicho respeto y promoción de los Derechos Humanos son la mejor pauta a la hora de juzgar la bondad y maldad de las biotecnologías y las prácticas médicas. Ello representa el consenso logrado en torno a cuáles son las exigencias de la dignidad humana.

En el terreno de las ciencias biomédicas existen, además, dos puntales en la discusión que pueden proporcionarnos guías de actuación fiables: los cambios en el concepto de salud, y los propios objetivos de la medicina. La evolución del concepto de salud, que pasó de ser considerado como la ausencia de enfermedad a ser definido por la OMS como el «completo bienestar, físico psíquico y social», con lo que se hacen pivotar las decisiones sanitarias en la autonomía del sujeto, al pasar el centro de gravedad desde las decisiones del médico –que, como técnico experto en enfermedad, era quien podía determinar cuáles eran las acciones precisas para salir de ese estado patológico– a la elección del paciente –que es quien mejor puede definir su propio bienestar–. El alcance de este cambio de planteamiento aún no se ha acabado de manifestar, pero la primera de todas las consecuencias extraíbles –la más evidente y la más *revolucionaria* en el mundo sanitario–, ha sido desplazar el foco de las decisiones del médico al paciente: de la beneficencia a la autonomía. Si bien hay que advertir que hacer pivotar las relaciones sanitarias en la autonomía es algo que dista de haberse consolidado.

Naturalmente, el movimiento a favor de la autonomía de las personas trasciende el mundo de la sanidad: se constituye en el rumbo general civilizador, es la señal de madurez de personas y sociedades. De la heteronomía a la autonomía. Necesariamente es así en el terreno de la ética, pero también en el del derecho y la política: de la asignación de «status» a la autonomía de la voluntad, de la dictadura a la democracia. El derecho al voto, la libertad de residencia, de pensamiento y de expresión, de elección de pareja..., la consolidación del reconocimiento de los derechos de las personas se encamina a establecer parcelas de libertad cada vez mayores a los sujetos, y no es raro que también sea así en el mundo sanitario. Con posterioridad, las asociaciones de consumidores y enfermos han desempeñado un papel fundamental a la hora de la aceptación de las cartas de derechos de los pacientes, pero cabe señalar que la citada definición de salud no ha resultado ajena al cambio de mentalidad a que estamos asistiendo.

Por otra parte, también la consideración de cuáles son los fines de la medicina en sí misma, puede aportar luz a este debate, aunque muchas veces la discusión se detiene en los medios –si son o no idóneos, si son proporcionados, si son suficientes...– y aunque algunos se pregunten si la medicina puede tener fines distintos de los de los médicos, de los de los pacientes o de los de la sociedad en general. Tradicio-

nalmente, la escolástica se había venido refiriendo al «fin de la cosa» a la hora de valorar la actuación de instituciones –como, por ejemplo, la universidad, los hospitales o, de manera aun más general, la enseñanza o la medicina–; aquí no estaría de más seguir su método y valorar la actividad sanitaria en función de su adecuación al logro de las finalidades y los objetivos de la misma. Se trataría así de emplear –a la hora de decidir sobre la bondad o maldad de la medicina– la doble consideración de principios y de fines, aceptando como principios los Derechos Humanos y utilizando los objetivos de la medicina y el concepto de salud como herramienta de su valoración desde un punto de vista finalístico.

Interesa resaltar que los aspectos de las tecnologías sanitarias que suscitan conflictos en bioética son con frecuencia los mismos que ponen en cuestión algunos de los objetivos de la medicina comúnmente aceptados. El objetivo más notorio de la medicina ha sido el de salvar vidas, pero hoy puede alargar la vida en circunstancias tales que quizá el sujeto no lo considere un bien –el alargamiento de la vida por medios artificiales nos plantea el debate sobre la eutanasia, crucial para la bioética, pero también decisivo para los objetivos tradicionales de la medicina, ya que cuestiona si constituye un bien alargar la vida a cualquier precio–. De la misma manera ocurre con el objetivo de promocionar y mantener la salud, pues ya hemos hecho mención al aspecto subjetivo del concepto de salud, y es un hecho comprobado que la demanda sanitaria crece sin límites, pues la salud siempre es susceptible de mejora: ¿dónde acaba el incremento del bienestar? La asignación de recursos a una u otra partida es una cuestión bioética de primer orden y naturalmente también lo es desde el punto de vista político.

Este doble juego de utilización de principios y, a la vez, la delimitación de objetivos –del «fin de la cosa»– nos permitiría establecer marcos de actuación que colaborasen, completando puntos de vista, a la hora de la resolución de los problemas. Los Derechos Humanos y los fines de la medicina suministran criterios y límites respecto de hasta donde se puede llegar, y proporcionan también las necesarias razones a los mismos. Los avances biotecnológicos han supuesto el éxito de la biomedicina y, a la vez, la principal causa de los conflictos y presiones a que hoy se enfrenta. Muchos de sus problemas se derivan, a su vez, de la limitación de los recursos, que por otro lado son ingentes –y, por ello, también generan conflictos de intereses de gran envergadura–. El en-

vejecimiento de la población, la «medicalización» de la vida y la evolución científica y tecnológica durante nuestro siglo obligan a redefinir los objetivos de la medicina para el siglo XXI. Eso ayudará a avanzar a la reflexión en bioética, la cual no puede desvincularse de los hechos sobre los que discurre, ya que –tanto en el ámbito de la ética como en el derecho– no puede haber juicios válidos que no tengan en cuenta las circunstancias fácticas.

La bioética no tiene el nombre bien puesto: sus asuntos no son sólo éticos. No se cierran con decisiones individuales: requieren decisiones colectivas –políticas, en el mejor sentido de la palabra– sobre el modo de vida y de sociedad en que deseamos vivir. La toma de decisiones en bioética necesita de la reflexión ética previa y del debate ciudadano pero, después, requiere decisiones políticas y jurídicas. Somos los ciudadanos los que hemos de valorar los riesgos que deseamos asumir y, para ello, necesitamos información y transparencia. En estas circunstancias es necesario contribuir al debate público informado, cuya necesidad se reconoce y se establece en el artículo 28 del Convenio de Derechos Humanos y Biomedicina ya citado. Y es ésa una tarea en la que tenemos que participar todos: como ciudadanos

y como profesionales de las distintas disciplinas en juego, recordando que jamás a lo largo de la historia se nos ha regalado ningún derecho.

La bioética tiene ante sí un reto importante: ayudar en el camino desde la heteronomía hacia la autonomía de los seres humanos.

El contenido de este texto resume y reelabora las tesis expuestas por la autora en «Hacia una bioética flexible», primer capítulo del libro *Estudios de bioética y derecho*, M Casado (comp.), publicado por la Editorial Tirant lo Blanch, de Valencia, en enero de 2000.

Bibliografía recomendada

- Beauchamps TL, Childress JF. *Principios de ética biomédica*. 4ª ed. Barcelona: Massons, 1999.
- Casado M (ed.). *Materiales de bioética y derecho*. Barcelona: Cedecs, 1996.
- Casado M (ed.). *Bioética, derecho y sociedad*. Madrid: Trotta, 1998.
- Casado M (ed.). *Estudios de bioética y derecho*. Valencia: Tirant lo Blanch, 2000.
- Casado M, Gonzalez Duarte R (eds.). *Los retos de la genética en el siglo XXI: genética y bioética*. Barcelona: UB, 1999.
- Engelhart H. *Los fundamentos de la bioética*. Barcelona: Paidós, 1995.
- Kieffer K. *Bioética*. Madrid: Alhambra Universidad, 1978.
- Singer P. *Repensar la vida y la muerte*. Barcelona: Paidós, 1998.
- Thomasma DC, Kusher T (eds.). *De la vida a la muerte. Ciencia y bioética*. Madrid: Cambridge University Press, 1999.
- Zagrebelsky G. *El derecho dúctil*. Madrid: Trotta, 1995.

María Casado. *Observatori de Bioètica i Dret. Universitat de Barcelona*

Investigación Clínica y Bioética, enero-marzo 2001; 37: 4-8

Requerimientos para el estudio clínico de nuevos fármacos. 2. Estudios de toxicidad *in vitro* y en animales

De acuerdo con el principio hipocrático de «primero no hacer daño», los requerimientos para realizar un ensayo clínico hacen especial énfasis en los estudios de toxicidad. En tanto que el desarrollo farmacológico y farmacocinético se debe ajustar a lo necesario para conseguir el objetivo final, que es el registro del medicamento para determinadas indicaciones terapéuticas,¹ los estudios de toxicidad están regulados hasta el más mí-

nimo detalle en función de la fase del desarrollo clínico y de la duración del periodo de administración.

Los objetivos principales de estos estudios son aportar información sobre los «órganos diana», la posible reversibilidad de la toxicidad, los efectos de sobredosificación, así como el margen de seguridad de los fármacos basado en la estimación de la exposición sistémica y en la genotoxicidad.

Normativas europeas e internacionales

Debido a las diferentes culturas médicas y de regulación, en el pasado los requerimientos de estudios de toxicidad variaban mucho en Europa, Estados Unidos y otras partes del mundo. Por ello, tal como se expone en la primera parte de esta revisión, se ha realizado un esfuerzo considerable para unificar los criterios para la evaluación de la seguridad de los productos farmacéuticos.¹⁻⁵ Se han elaborado recomendaciones que han sido adoptadas por las autoridades competentes en las áreas geográficas que representan los tres grandes mercados farmacéuticos (UE, Estados Unidos y Japón). Actualmente existen normas –consensuadas en su mayoría– o, como mínimo, recomendaciones descriptivas, que cubren la mayor parte de los estudios toxicológicos en modelos *in vitro* y en animales. Las recomendaciones para los estudios de toxicidad necesarios para realizar ensayos clínicos con productos farmacéuticos en humanos aparecen resumidos en un documento de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) de 1997, en el que se hace referencia a los anteriores requerimientos generales de estudios toxicológicos.^{6,7-11} A continuación se presenta un resumen de los aspectos más relevantes de los mismos, incluyendo uno de fecha más reciente sobre estudios de larga duración.¹² Cabe mencionar que existe una normativa específica ICH para productos de biotecnología cuyos pormenores no constan en esta revisión.¹³ Asimismo, en cada área geográfica existen otras normas especiales, por ejemplo, en la UE para la evaluación preclínica de vacunas y de medicamentos antineoplásicos.

Diseño experimental

Los estudios de toxicidad aguda y con dosis repetidas deben realizarse como mínimo en *dos especies de mamíferos* y en animales de ambos sexos (tabla 1).^{6,14,15} Para los estudios de toxicidad a dosis repetidas se exige que una de las especies sea de roedores y la otra de no roedores. Habitualmente se utilizan ratones, ratas y perros, pero en muchos casos se llevan a cabo estudios complementarios en animales de otras especies, por ejemplo conejos, cobayas y monos.

La *vía de administración* debe ser la que corresponde al futuro uso terapéutico del fármaco. Sin embargo, el desarrollo clínico puede entrañar la administración de la sustancia por otras vías, por ejemplo, la intravenosa, en aras de obtener datos sobre sus efectos más inmediatos o acerca de su farmacociné-

Tabla 1. Características y tipos de estudios de toxicidad

- a) Toxicidad a dosis única y a dosis repetidas, como mínimo dos especies de mamíferos con dosis repetidas (roedores y no roedores): dosis baja (eficaz), mediana y alta (claramente tóxica)
- b) Carcinogenicidad (a largo plazo)
- c) Genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*
- d) Toxicidad reproductora (tres tipos de estudios)
- e) Estudios especiales (en función del tipo de fármaco y la vía de administración)

tica o biodisponibilidad sistémica absoluta. Por lo tanto, aunque se está desarrollando un fármaco para ser administrado en forma de comprimidos, suele ser necesario disponer de algunos datos sobre su toxicidad por vía intravenosa.

Los estudios de *toxicidad aguda* consisten en administrar una sola dosis o varias dosis en un solo día. Actualmente, para evitar el sufrimiento innecesario de los animales, la determinación exacta de la dosis mediana letal (DL_{50}) con su intervalo de confianza no se considera precisa.^{15,16} No obstante, los experimentos de toxicidad aguda junto con los de farmacología de seguridad¹ deben permitir la extrapolación aproximada de la dosis letal en las especies estudiadas. Los animales deben ser observados durante dos semanas y los órganos se someten a exámenes histopatológicos exhaustivos.

Los estudios de *toxicidad a dosis repetidas* entrañan la administración diaria de la sustancia en desarrollo durante varias semanas o meses. Los estudios de toxicidad a dosis repetidas se clasificaban en *subagudos* (o *subcrónicos*) con una duración de entre dos semanas y tres meses, y *crónicos*, con una duración de más de seis meses.^{2,16-18} Esta clasificación es ambigua y actualmente se refiere simplemente a la duración de la administración, por ejemplo estudios de cuatro semanas o de tres meses, etc. Ello no es óbice para que, incluso en normativas recientes, se siga utilizando el término «estudio crónico», en el sentido de estudios especialmente largos.¹²

El objetivo principal de los estudios de toxicidad es predecir los efectos no deseados que podrían presentarse en humanos. Por lo tanto, las normas exigen utilizar dosis altas que provoquen efectos tóxicos, siempre que sea posible, y también dosis bajas e inocuas. Establecen que los estudios deben realizarse con tres

Tabla 2. Duración de los estudios de toxicidad a dosis repetidas para la realización de ensayos clínicos en la UE según las fases del desarrollo clínico^{6,12}

Duración de los ensayos clínicos	Duración de los estudios de toxicidad en roedores y no roedores	
	Fases I y II	Fase III
dosis única	2 semanas	1 mes
hasta 2 semanas	2 semanas	1 mes
hasta 1 mes	1 mes	3 meses
hasta 3 meses	3 meses	3 - 6 meses ^a
más de 3 meses	6 - 9 meses ^b	6 - 9 meses ^c

^a 3 meses en no roedores y 6 meses en roedores
^b 9 meses en no roedores cuando la duración del ensayo sea superior a 6 meses
^c 9 meses en no roedores cuando la duración del ensayo sea superior a 3 meses

niveles de dosis: la dosis más *alta* debe dar lugar a efectos tóxicos sistémicos o sobre un órgano diana previamente definido, la más *baja* debe producir los efectos farmacodinámicos esperados o bien una exposición sistémica similar a la esperada en la clínica, mientras que la *intermedia* suele representar la media aritmética entre la dosis baja y la alta. En estos estudios se realizan pruebas de laboratorio (hematología, bioquímica, etc.) y un examen histopatológico final. Además, deben permitir averiguar si las eventuales lesiones orgánicas son reversibles o si persisten después de suspender la administración.

Para poder llevar a cabo ensayos clínicos con medicamentos para administración local (cutánea, ocular, vaginal, etc.) es necesario disponer de estudios de *toxicidad local* en animales. Asimismo, para fármacos inyectables se estudia la reacción del tejido en el lugar de inyección. Si se prevé la administración por vía intravenosa, es necesario realizar pruebas de pirógenos, irritación venosa y de hemólisis.

Duración de los estudios de toxicidad a dosis repetidas

Las características de los estudios de toxicidad a dosis repetidas en animales dependen de la duración de los ensayos clínicos previstos.^{6,12} En la tabla 2 se resumen los criterios generales que actualmente se aplican en la UE. Cabe resaltar que en la fase III, aunque con algunos matices, los requerimientos equivalen a los que se aplican para el registro de los nuevos fármacos.

A pesar de los esfuerzos de armonización efectuados durante la última década, en la práctica todavía existen algunas discrepancias entre las autoridades de control

de medicamentos de la EU, Estados Unidos y Japón en cuanto al diseño de los estudios de toxicidad y los requerimientos para poder realizar ensayos clínicos.⁶ Cabe mencionar que, con posterioridad a la publicación en 1997 de las normas para ensayos clínicos, una nueva norma de ICH establece que los estudios de toxicidad «crónica» de seis meses en roedores y de nueve meses en no roedores son suficientes para el registro en las tres regiones.¹² De ahí la simplificación del resumen presentado en la tabla 2 respecto a la norma de 1997 para la realización de estudios en humanos.

Existen normas para la determinación de la exposición sistémica de los animales durante los estudios toxicológicos. La *toxicocinética*, con la determinación de la concentración máxima en plasma (C_{max}) y del área bajo la curva (concentración plasmática-tiempo, AUC) puede explicar en muchos casos las diferencias entre las especies en cuanto a las manifestaciones tóxicas de los fármacos.^{7,16,19}

Estudios de carcinogenicidad

Para el registro de medicamentos destinados a tratamientos prolongados (más de seis meses) de manera continua o intermitente, se necesitan normalmente estudios de *carcinogenicidad* en animales, por lo general ratas y ratones.⁹ Estos estudios se realizan exponiendo a los animales durante todo su ciclo vital (aproximadamente dos años). Al igual que en los otros estudios de toxicidad a dosis repetidas, en los estudios de carcinogenicidad se emplean tres niveles de exposición: dosis alta, intermedia y baja. La dosis más alta debe permitir la supervivencia de la mayoría de los animales tratados. Esta dosis se suele calcular a partir de los resulta-

dos de un estudio previo con dosis repetidas durante tres meses en la misma especie, y teniendo en cuenta los estudios de toxicidad crónica realizados anteriormente y la dosis terapéutica prevista en humanos.

La necesidad de disponer de datos de estudios de esta índole depende de varios factores, por ejemplo la gravedad y el pronóstico de la enfermedad o la existencia de otros estudios *in vitro* o *in vivo* que hayan indicado su potencial malignidad. Solo en casos excepcionales se exige que los estudios de carcinogenicidad estén finalizados antes de iniciar ensayos clínicos con nuevos fármacos. Sin embargo, si estos son de larga duración, las autoridades pueden pedir garantías de que los estudios de carcinogenicidad estén en marcha y de que los resultados estarán disponibles antes de finalizar los ensayos.

Estudios de genotoxicidad

Se considera que los resultados positivos en los estudios de *genotoxicidad in vitro* e *in vivo*, aparte de indicar que la sustancia puede ser teratogénica, están fuertemente relacionados con el riesgo de producir cáncer.^{10,16} Según las normas de ICH la batería estándar de estudios de genotoxicidad comprende:

- a) pruebas de mutación reversa en bacterias *in vitro* (test de Ames o similar),
- b) pruebas de aberración cromosómica en cultivos *in vitro* de células de mamíferos (linfoma tk del ratón), y
- c) estudios de aberración cromosómica *in vivo* en animales roedores con examen de las células de la médula ósea (análisis de micronuclei).

Sin embargo, las normas sugieren una serie de pruebas alternativas en función de las características del fármaco en desarrollo.

Los resultados de los estudios de genotoxicidad deben ser negativos, salvo en casos especiales, como por ejemplo medicamentos para el tratamiento del cáncer (citotóxicos) u otras enfermedades graves. Los estudios de mutaciones y de daño cromosómico *in vitro* deben realizarse antes de la primera administración a humanos y la batería estándar, antes del inicio de la fase II del desarrollo clínico.⁶

Estudios de toxicidad reproductora

Los estudios de toxicidad reproductora deben ser realizados según el tipo de población que vaya a ser ex-

puesta. La inclusión de mujeres que pueden quedar embarazadas requiere estudios de *toxicidad reproductora* en animales *in vivo*. Éstos, según la Food and Drug Administration, se debían realizar en tres «segmentos» o grupos de estudios.^{15,16} La normativa vigente en la UE establece los siguientes grupos de estudios, que cubren las diferentes fases desde antes de la concepción hasta la maduración sexual de la primera camada:

- a) fertilidad y desarrollo temprano del embrión hasta su implantación,
- b) desarrollo peri- y postnatal, incluyendo la función maternal, y
- c) desarrollo embrio-fetal.

Los requerimientos y las características técnicas vienen descritos con detalle en textos de referencia y en una normativa ICH armonizada.^{11,15,16}

Para la inclusión de pacientes varones se requieren estudios de *fertilidad masculina* tan solo a partir de fase III.⁶ Dado que el examen de los órganos reproductores masculinos forma parte de los estudios toxicológicos a dosis repetidas, si este estudio no muestra anomalías relevantes, se considera que en las fases I y II se puede permitir el reclutamiento de varones sin haber efectuado antes estudios especiales de fertilidad en animales del sexo masculino.

Los ensayos clínicos en *mujeres embarazadas* requieren disponer de resultados de todos los estudios de toxicidad reproductora y de genotoxicidad y datos amplios de seguridad en otros pacientes. Para los ensayos clínicos en *niños* es también necesario disponer de estos mismos estudios. En principio, los ensayos deben programarse para ser llevados a cabo después de estudiar los medicamentos en adultos, pero esto no es necesario en todos los casos.

Valor predictivo de los estudios en animales

La relación entre los resultados de los estudios toxicológicos en animales y las reacciones adversas en humanos es objeto de controversia.²⁰ El debate se centra sobre todo en los estudios de larga duración, que entrañan unos gastos elevados y un lento desarrollo de nuevos fármacos. Muchos expertos opinan que son «sobrepredictivos» en el sentido de que producen alarmas innecesarias o resultados «positivos falsos». Es posible que algunos fármacos potencialmente útiles hayan dejado de llegar al mercado por culpa de unos criterios de toxicidad demasiado escurfulos basados en experimentos con dosis eleva-

das y tal vez poco relevantes para su utilización en humanos. En la actualidad, a pesar de una farmacovigilancia cada vez más eficiente, son pocos los fármacos (3 - 4%) que llegan a ser retirados del mercado por razones de seguridad.²¹ Además, en las últimas cuatro décadas no se ha repetido ningún caso como el de la talidomida. Por lo tanto, parece ser que los resultados «negativos falsos» no son frecuentes.

Conclusiones

La experimentación con seres humanos es una tarea difícil y de gran responsabilidad. Los objetivos de un laboratorio farmacéutico son el descubrimiento de nuevas sustancias con potencial terapéutico y su posterior desarrollo y comercialización con la finalidad de obtener unos beneficios económicos. Por otra parte, algunos investigadores independientes, asociaciones profesionales o entes públicos, pueden perseguir metas aparentemente más altruistas. Pero los requerimientos para la realización de ensayos clínicos son los mismos para todos, ya que lo que prima en cualquier caso es minimizar los riesgos para los sujetos que participen en estos ensayos.

Conferencia desarrollada el 15/02/01 en el curso sobre ensayos clínicos de la «Maestría en Farmacoepidemiología» organizada por la Fundació Institut Català de Farmacologia, Universitat Autònoma de Barcelona.

Referencias

1. Bakke OM. Requerimientos para el estudio clínico de nuevos fármacos. I. El desarrollo preclínico. *Invest Clin Bioét* 2000; 38:25-28.
2. Rubio Terrés C, Duque I, Tristán C, Galende I. Estudios de toxicología animal necesarios para la investigación clínica y el registro de medicamentos de uso en humanos: conclusiones de la Conferencia Internacional de Armonización (I). *Med Clin (Barc)* 1993; 101:705-16.
3. Tristán C, Galende I, Rubio Terrés C, Duque I. Estudios de toxicología animal necesarios para la investigación clínica y el registro de medicamentos de uso en humanos: conclusiones de la Conferencia Internacional de Armonización (II). *Med Clin (Barc)* 1994; 102:791-6.
4. Baber, N. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37:401-4.
5. Idänpään-Heikkilä JE. ICH and the common technical document (CTD). *WHO Drug Information* 1999; 13:78-81.
6. Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals. ICH harmonised tripartite guideline. 16 de julio 1997.
7. The assessment of systemic exposure in toxicity studies. ICH harmonised tripartite guideline. 27 de octubre 1994.
8. Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals. ICH harmonised tripartite guideline. 27 de octubre 1994.
9. Guideline on the need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals. ICH harmonised tripartite guideline. 29 de noviembre 1995.
10. Genotoxicity: A standard battery of tests. ICH harmonised tripartite guideline. 29 de agosto 1996.
11. Reproductive toxicology: Detection of toxicity to reproduction for medicinal products. ICH harmonised guideline (S5A), 1995.
12. Duration of chronic toxicity testing in animals (rodents and non-rodents toxicity testing). ICH harmonised tripartite guideline. 2 de septiembre 1998.
13. Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. ICH harmonised tripartite guideline. 16 de julio 1997.
14. Brimblecombe RW, Dayan AD. Preclinical toxicity testing. En: Burley DM, Clarke JM, Lasagna L (eds.) *Pharmaceutical medicine*. 2ª ed. Londres: Edward Arnold, 1993:12-32.
15. Derelanko MJ, Hollinger MA, (eds). *CRC Handbook of toxicology*. Boca Raton, 1995.
16. Evans AG. Nonclinical drug testing. En: Mathieu M (ed.) *New drug development: A regulatory overview*. 3ª ed. Walham: Parexel Int., 1994:15-33.
17. Dayan A. The toxicological background. En: O'Grady J, Linet OI, (eds). *Early phase drug evaluation in man*. Londres: Macmillan Press 1990:39-62.
18. Folb PI. Animal tests as predictors of human response. En: O'Grady J, Linet OI, (eds). *Early phase drug evaluation in man*. Londres: Macmillan Press, 1990:63-82.
19. Note for guidance on toxicokinetics: A guidance for assessing systemic exposure in toxicology studies (CPMP/ICH/384/95).
20. Spilker B. *Multinational drug companies. Principles and practices*. 2ª ed. Nueva York: Raven Press, 1994.
21. Bakke OM, Manocchia M, de Abajo F, Kaitin KI, Lasagna L. Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States, and Spain from 1974 through 1993: A regulatory perspective. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58:108-17.

Olav M. Bakke. OBAK Support, S.L. Castelldefels (Barcelona)

Consejo editorial: Diego Gracia (Director), Pau Salvà (Jefe de Redacción), Carles Vallvé (Secretario), Olav Bakke, José Nicolás Boada, Juan Ramón Castillo Ferrando Joan Costa, Rafael Dal-Ré, Eduard Diogene, Jesús Frías, Inés Galende, Juan A. García Vicente, Cándido Hernández, Ángela Idoipe, Antonio Portolés, Carlos Romeo Casabona, Mónica Saldaña.

Comité de redacción: Olav Bakke, Inés Galende, Mónica Saldaña, Pau Salvà, Carles Vallvé.

© Sociedad Española de Farmacología Clínica
ISSN 1131-8910
Depósito Legal B-9353-1993

Servicio de Farmacología Clínica
CSU Vall d'Hebron - 08035 Barcelona
e-mail: icb@icf.uab.es

Tel.: 934 28 3029
Fax: 934 89 4109
Suscripción anual: 3.000 pts. / €18,03

ICB, versión electrónica: <http://www.icf.uab.es>

El boletín ICB es editado trimestralmente por la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) gracias a una ayuda del Ministerio de Sanidad y Consumo. Las autoridades sanitarias de Castilla-La Mancha, Murcia y de la Comunidad Valenciana también contribuyen a su publicación. Además, ICB recibe apoyo económico de las siguientes instituciones: Almirall-Prodesfarma, Amgen, Asta, AstraZeneca, Aventis Pharma, Bayer, Biomedical Systems, Boehringer Ingelheim, Byk-Elmu, Esteve, Faes, Farmaindustria, Ferrer, GlaxoWellcome, Grifols, Janssen-Cilag, Knoll, Lácer, Merck Farma y Química, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pharmacia, Phoenix International España, Roche, Rovi, Sanofi-Synthelabo, Schering España, Serono, SmithKline Beecham, Solvay, Uriach, Vita-Invest y Zambon. La SEFC no es responsable de las opiniones vertidas por los autores de los artículos publicados en ICB. Los artículos y notas publicados en ICB no pueden ser reproducidos sin permiso escrito.