

Información Farmacológica

Julio 1982

Investigaciones con sujetos humanos

El progreso en terapéutica depende de investigaciones biomédicas bien dirigidas, algunas de las cuales suponen la utilización de sujetos humanos. En una serie de códigos internacionalmente reconocidos, particularmente en la Declaración de Helsinki (1964) y la Enmienda de Tokio (1976) de la Asociación Médica Mundial, se determina la responsabilidad que tiene la comunidad médica de proteger los derechos humanos y el bienestar de esos sujetos.

Varios patrocinadores importantes de las investigaciones biomédicas (el Ministerio Federal de Ciencias y Tecnología,

de la República Federal de Alemania; la Fundación Ford; el Centro Internacional de Fomento de las Investigaciones, Canadá; el Consejo de Población; la Fundación Rockefeller; la Fundación Sandoz, y el Organismo Sueco de Desarrollo Internacional) ya han dado su apoyo al establecimiento de directrices basadas en dichos códigos. La Organización Mundial de la Salud y el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas están preparando conjuntamente normas de esa naturaleza, teniendo en cuenta el asesoramiento recibido de numerosas instituciones y especialistas de países desarrollados y en desarrollo. El proyecto que se reproduce a continuación no tiene carácter oficial. Se trata de un documento de consulta sobre el cual se solicitan observaciones.

En este número:

- INVESTIGACION CON SUJETOS HUMANOS
- SACARINA: ACTUALIZACION DE ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS
- FISCALIZACION DE MEDICAMENTOS EN CHILE

Información Farmacológica resume los antecedentes científicos y las decisiones oficiales que han llevado a retirar del mercado determinados fármacos, o a restringir su uso en los países miembros. Se publica como una sección especializada del *Boletín* en enero, abril, julio y octubre. Las referencias bibliográficas y las separatas pueden solicitarse a la siguiente dirección: Programa de Control de Medicamentos, Unidad de Vigilancia Epidemiológica, Organización Panamericana de la Salud, 525 Twenty-third St., N.W., Washington, D.C., 20037, EUA.

Antecedentes

La aplicación generalizada del método científico experimental a las investigaciones biomédicas es un producto del siglo actual. Aunque con anterioridad se habían hecho numerosos descubrimientos fundamentales, el constante progreso ulterior de la atención curativa y preventiva debido a la aplicación de principios científicos a la práctica médica constituye un signo evidente de la eficacia de las técnicas modernas de investigación biomédica.

Gran parte de las investigaciones biomédicas básicas y aplicadas son realizables con modelos animales, pero de momento no se puede confiar sólo en estos modelos como indicadores de reacciones fisiológicas, farmacológicas o toxicológicas en el hombre; en consecuencia, todas las innovaciones en materia de diagnóstico, profilaxis o terapéutica requieren, en último término, evaluación en sujetos humanos. Los estudios de ese tipo se han venido realizando primordialmente en países muy desarrollados, orientándose hacia enfermedades de importancia mundial. Sin embargo, el reconocimiento general de la necesidad de intensificar la colaboración con los países en desarrollo y de los trascendentes beneficios de una campaña eficaz contra las enfermedades transmisibles, la malnutrición y el crecimiento incontrolado de la población, males hoy endémicos en esas zonas, permite suponer que en adelante se emprenderán más investigaciones biomédicas aplicadas en los países en desarrollo. Sin embargo, también puede haber presiones para que se transfieran a las zonas en desarrollo investigaciones que no guardan relación con el orden de prioridades local. Con el aumento del costo de las investigaciones a niveles prohibitivos en los países más desarrollados, habrá una mayor tendencia a realizar los trabajos en donde resulten más económicos y estén sujetos a menos restricciones.

Así, pues, tanto en los países desarrollados como en los que se encuentran en desarrollo hay que determinar si las disposiciones legales y administrativas vigentes garantizan la consideración y protección adecuadas de los derechos humanos y el bienestar de los sujetos de

investigaciones biomédicas, de conformidad con los principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, revisada por su XXIX Asamblea Médica Mundial en 1975.

Consideraciones específicas aplicables a las investigaciones en los países en desarrollo

Las repercusiones éticas de la investigación con sujetos humanos son, en principio, idénticas en todas partes, y se refieren al respeto de la dignidad y la protección de los derechos y el bienestar de esos sujetos. La determinación de los riesgos es un aspecto primordial, pero hay también consideraciones secundarias de particular importancia para los trabajos emprendidos en países en desarrollo.

Patrocinadores externos

Con frecuencia las actividades de investigación en países en desarrollo están patrocinadas—y a veces administradas o dirigidas—por organismos externos, incluso organizaciones internacionales, instituciones nacionales de financiamiento, fundaciones, consejos de investigación, universidades y compañías farmacéuticas que efectúan investigaciones. El apoyo de estas fuentes es indispensable para fomentar en medida suficiente las investigaciones en el mundo en desarrollo, pero el patrocinio externo tiene consecuencias que requieren una minuciosa evaluación preliminar:

- Las investigaciones pueden estar al servicio de intereses externos, en lugar de los locales.

- Puede ocurrir que los investigadores y patrocinadores extranjeros no conozcan bien las tradiciones, las costumbres y los sistemas jurídicos del país.

- La falta de un compromiso a largo plazo hacia los participantes en la investigación y el traslado del personal destacado al campo de operaciones al terminar éstas pueden ocasionar decepciones en el lugar.

- La falta de responsabilidad predefinida puede privar de indemnización a los sujetos en caso de daños accidentales.

Ahora bien, estas dificultades a menudo se vencen si las investigaciones patrocinadas por organismos externos se llevan a cabo, en lo posible, mediante los servicios de una institución local—o en colaboración con ella—y si puede ofrecerse al mismo tiempo algún compromiso concreto al país huésped y a su comunidad científica, en lo referente a servicios y capacitación de personal. Sin embargo, el personal médico autóctono es un recurso escaso y valioso en los países en desarrollo, y el desplazamiento de personal muy competente para asignarlo a actividades de investigación resulta más justificable cuando los objetivos concuerdan con las cuestiones de importancia local.

Determinación de riesgos y beneficios

Pocos son entre los países en desarrollo los que cuentan con los recursos o los expertos (especialmente de toxicología o

de farmacología clínica) que requiere el complejo sistema regulador, hoy considerado obligatorio, para la fabricación de nuevos medicamentos en los países industrializados. No obstante, es esencial ensayar en las poblaciones expuestas los medicamentos de posible eficacia contra las enfermedades endémicas en los países en cuestión. Las decisiones referentes a la investigación y el posterior empleo de esos productos deberán fundarse en la opinión y experiencia locales, y encaminarse a opciones viables no a ideales inaccesibles. En la planificación de estas investigaciones, la propia comunidad deberá estar equitativamente representada, pero los organismos asesores internacionales pueden aportar valiosos recursos a los países en desarrollo que han de asumir responsabilidades de esta naturaleza.

En muchos casos, particularmente en el mundo en desarrollo, tanto las enfermedades que se investigan como el tratamiento que se propone pueden acarrear riesgos materiales. Sin una completa determinación de esos riesgos no se justifica ninguna investigación en la que participen sujetos humanos. Las intervenciones propuestas deben ser justificables en función de los objetivos establecidos. El proyecto experimental debe ofrecer a los sujetos toda suerte de salvaguardias y garantizar que con el mínimo posible de sujetos se obtendrá un resultado válido desde el punto de vista estadístico. Cuando se trate de ensayos prolongados y realizados por el método del doble anonimato, se protegerán mejor los intereses de los pacientes si se determinan antes las circunstancias que justificarían la rotura del anonimato y si se dispone que un bioestadís-

tico vigile las tendencias y advierta al investigador cuando haya motivo para terminar prematuramente el ensayo. Los sujetos que, de otro modo, están al margen de la asistencia médica organizada se beneficiarían del tratamiento de afecciones incidentales y, en lo posible, de los métodos terapéuticos innovadores que, de haber resultado eficaces, deben seguir al alcance de la comunidad en que se han ensayado.

Aceptación con conocimiento de causa

La participación de sujetos humanos en las investigaciones biomédicas dependerá, siempre que sea posible, de que medie el consentimiento libremente otorgado con conocimiento de causa y de que el sujeto sea libre de mantener o retirar su colaboración en cualquiera de las fases sin temor a perjuicios. No existe otra opción para proteger eficazmente la libertad de elección del individuo y conseguir que esas investigaciones sean aceptadas por la opinión general.

Sin embargo, hay casos en que el sistema del consentimiento no ofrece suficiente protección a los sujetos:

- Ciertas categorías importantes de personas, como los niños y los incapaces mentales, no pueden otorgar un consentimiento legalmente válido. Por añadidura, puede resultar difícil eliminar la coacción o explotación cuando se trata de personas que, directa o indirectamente, se encuentran en una relación de dependencia o subordinación respecto al investigador.

- Puede suceder que, inadvertidamente o de otro modo, se ofrezcan ga-

rantías injustificables contra riesgos o molestias, y que se logre el consentimiento mediante recompensa u otro aliciente que exceda de una compensación razonable por los servicios prestados. Es indiscutible que el consentimiento es para proteger los intereses del sujeto y no para reducir la responsabilidad jurídica del investigador.

- Puede ser imposible dar información completa sobre todos los riesgos que supone la participación en un estudio. Cabe que se produzcan efectos adversos que el investigador no había previsto o sean imposibles de prever. Lo más corriente es que el sujeto no esté en condiciones de comprender bien las repercusiones de la propuesta. En ciertas comunidades, la propia evaluación experimental de tratamientos es un concepto ajeno e incompatible con los preceptos culturales, en cuyo caso el consentimiento puede significar una simple confianza innata en el juicio del investigador.

Lo ideal sería que todos los posibles sujetos de las investigaciones poseyeran capacidad intelectual y conocimientos que les permitieran otorgar un consentimiento válido y consciente, y que gozaran de independencia para elegir con absoluta libertad la medida en que van a colaborar, sin temor a la discriminación. Ahora bien, si se aceptaran esas condiciones previas como criterios obligatorios muchas investigaciones, y particularmente las que interesan a comunidades poco privilegiadas y minorías vulnerables (incluidos los niños y los enfermos mentales), quedarían excluidas.

En consecuencia, es de importancia primordial considerar si las investiga-

ciones con esos sujetos pueden justificarse y, en caso afirmativo, por qué medios se los protegería y se garantizaría la ética de la investigación.

Investigaciones con niños

En ningún caso deben utilizarse niños para investigaciones realizables con adultos. Sin embargo, los resultados de muchas investigaciones con adultos no son extrapolables a individuos jóvenes. Durante la transición desde la vida intrauterina se producen ajustes fisiológicos singulares y, por otra parte, la fisiología y patología de los procesos físicos y mentales, particularmente los de crecimiento, maduración y degeneración, dependen manifiestamente de la edad.

Algunas enfermedades importantes de la infancia son prácticamente incompatibles con la supervivencia en la edad adulta. En otros casos, los niños de corta edad son muy vulnerables a ciertas afecciones, tales como diarrea, malnutrición y malaria, que la población adulta tolera mejor. Probablemente, el tratamiento de esas afecciones sólo mejorará mediante las oportunas investigaciones en la misma población expuesta. Sin embargo, más comúnmente se practican ensayos con niños por la simple y necesaria razón de determinar posologías de medicamentos de eficacia demostrada en adultos. Aun en el caso de medicamentos o vacunas para niños, antes de experimentar en éstos deben estar muy avanzados los estudios de inocuidad y eficacia en adultos. Pero no hay ninguna ventaja en aplazar indebidamente las pruebas apropiadas con niños, ya que de lo contrario se comer-

cializarán y utilizarán medicamentos infantiles sin el beneficio de los conocimientos adquiridos mediante estudios clínicos bien concebidos.

En esas circunstancias, es insostenible la afirmación de que las investigaciones terapéuticas o no terapéuticas con niños son esencialmente contrarias a la ética. Ahora bien, en la inmensa mayoría de los casos no se puede apoyar ninguna intervención que implique un riesgo previsible para la salud o la posibilidad de trastornos psicológicos, molestias físicas o dolores no razonables.

Cualquier intervención invasiva, incluida la toma de muestras de sangre en los niños, debe estar plenamente justificada, pero con frecuencia pueden obtenerse incidentalmente y de manera inocua cantidades muy pequeñas de líquidos o tejidos biológicos para fines de investigación cuando este material sería de todos modos necesario para diagnóstico o tratamiento ordinarios. La misma reserva rige para el uso de rayos X o isótopos radiactivos a los efectos de investigación. No obstante, la Comisión Internacional de Protección Radiológica considera que, en ciertos casos, podría justificarse la exposición siempre que la irradiación total quede dentro de los límites de variación de la exposición natural.

Con raras excepciones—como sería la comparación de dos tratamientos de urgencia posibles—es indispensable el conocimiento y la conformidad de los padres o tutores cuando un niño participa como sujeto en una investigación y, de ser posible, se obtendrá también la aceptación consciente del niño. En lo posible, el consentimiento deberá considerarse como una decisión de la familia.

Investigaciones con mujeres gestantes y lactantes

La exposición deliberada de un feto a las consecuencias inciertas de una intervención experimental no relacionada con el embarazo es inadmisibles, salvo cuando corra peligro la vida de la madre. Para evitar toda posibilidad de daño fetal, la prudencia aconseja comúnmente excluir de las investigaciones clínicas a cualquier mujer que ya esté o pueda estar pronto embarazada. Las mismas consideraciones son aplicables a las mujeres lactantes, particularmente en lo que concierne a ensayo de medicamentos.

En la actualidad, los conocimientos sobre posibles efectos teratógenos de los medicamentos en fase experimental proceden exclusivamente de estudios con varias especies de animales. La información directa sobre cualquier riesgo posible que puedan entrañar para el feto humano sólo se conseguirá con los datos epidemiológicos que se obtengan posteriormente en las condiciones habituales de empleo.

Las consideraciones aplicables a la investigación específica para mantener el embarazo normal son distintas. No obstante, se han notificado alteraciones teratógenas y carcinógenas latentes en sujetos expuestos *in utero* a hormonas administradas con fines diagnósticos y terapéuticos. Por consiguiente se necesita en especial una investigación preliminar muy amplia y un estudio autorizado independiente sobre las posibles consecuencias adversas de cualquier intervención experimental con mujeres gestantes.

Investigaciones con enfermos mentales

Gracias a las investigaciones médicas, los enfermos mentales se han beneficiado de los nuevos medicamentos psicotrónicos, que han reducido la morbilidad relacionada con las psicosis, la mortalidad resultante de la depresión y la necesidad de la asistencia institucional prolongada.

Como los trastornos psiquiátricos no se manifiestan en los animales y muchos agentes psicoactivos tienen escaso efecto en el comportamiento y estado de ánimo de los individuos normales, únicamente las investigaciones con sujetos procedentes de grupos de enfermos exactamente definidos podrán por lo común ofrecer una clara indicación de las posibilidades terapéuticas de estas sustancias.

Aunque el consentimiento libremente otorgado con conocimiento de causa debe seguir siendo el objetivo ideal para todas las investigaciones con sujetos humanos, es evidente que la capacidad de los individuos esquizofrénicos, muy deprimidos o con deficiencia mental para dar ese consentimiento, está menoscabada y, a veces, falta totalmente. En ciertos casos hay que solicitar la opinión de un segundo clínico sobre la capacidad del paciente para dar su consentimiento, y la participación de determinados pacientes estará sujeta, cuando proceda, a la autorización del tutor legal.

Investigaciones con reclusos

En muy pocos países se utilizan los servicios voluntarios de presos para las investigaciones, y aun en ellos esta prác-

tica es objeto de controversia. Los defensores del empleo de reclusos alegan que los sujetos son particularmente apropiados en el sentido de que viven en un medio físico—y, naturalmente, psicológico—uniforme; tienen tiempo para participar en experimentos prolongados, lo que no es posible en la población socialmente activa, y los propios presos consideran esta participación como un medio de escapar a la tediosa vida en la prisión, de demostrar su utilidad social o de obtener una pequeña remuneración económica.

En cambio, los que se oponen afirman que el consentimiento de los miembros de una población cautiva no puede ser válido pues está influido por la esperanza de que ese servicio les reportará beneficios tales como una pronta libertad condicional, es decir, que se otorga con esta y otras esperanzas, y no libremente.

Ninguna declaración internacional excluye explícitamente la utilización de presos para las investigaciones biomédicas cuando éstas van acompañadas de las salvaguardias apropiadas, pero los argumentos de los dos bandos son persuasivos y estas consideraciones éticas contradictorias impiden la formulación de recomendaciones internacionales.

Investigaciones en la comunidad

La aspiración y obligación de todo servicio de salud pública es ofrecer atención profiláctica básica a la comunidad. Además, las medidas correspondientes con frecuencia tienen fuerza de ley, partiendo de la tesis de que cualquier violación incidental de las libertades del in-

dividuo queda contrarrestada por el beneficio resultante para la comunidad en conjunto. En ciertos casos, esa atención profiláctica obliga a las personas, individual o colectivamente, a exponerse a sustancias biológicamente activas. Ejemplos típicos son la vacunación obligatoria y el desarrollo de programas de lucha antivectorial, así como la adición de yodo a la sal de mesa, de vitaminas a los alimentos básicos, de nitritos a los productos cárnicos y de fluoruro al agua de abastecimiento público. Pese a que los beneficios son indiscutibles, la aprensión por los riesgos—hipotéticos o manifiestos—ha entorpecido en algunos casos su aceptación.

Siempre que se admitan políticas sanitarias intervencionistas como función del gobierno, las autoridades competentes, lo mismo que la comunidad, tendrán que reconocer la necesidad complementaria de determinar y vigilar las consecuencias de esas medidas a partir del momento en que se planifiquen y mientras prosiga su aplicación. Por lo común, la obtención de estimaciones fidedignas de los efectos, beneficiosos o adversos, requieren observaciones en un considerable número de sujetos. Además es posible que esos efectos sólo puedan medirse según la respuesta colectiva y que se requieran comparaciones entre comunidades tratadas y no tratadas para discernirlos.

Estas consideraciones rigen más aún en numerosos países en desarrollo, donde los ensayos prácticos comparados, efectuados en una comunidad, constituyen a menudo el único medio viable de determinar de manera objetiva las políticas sobre cuestiones tan diversas como las necesidades nutricionales, los regla-

mentos sobre la higiene del medio y del trabajo, y los programas de vacunación u otros de lucha contra enfermedades transmisibles.

Cuando no es posible obtener, previa la debida información, el consentimiento de cada uno de los individuos participantes en un estudio sobre el terreno, las investigaciones únicamente podrán llevarse a cabo a base de evaluación minuciosa, asesoramiento técnico competente y procedimientos admisibles para delegar el consentimiento del sujeto en un organismo independiente representativo encargado de proteger los intereses de la comunidad.

La filosofía política, la naturaleza y relación recíproca de las instituciones profesionales y políticas, el grado de centralización de los procesos administrativos, la estructura de la sociedad, los preceptos culturales y el grado de perfeccionamiento de las comunidades directamente interesadas influirán en los mecanismos precisos por los que se logre la delegación del consentimiento. Sean cuales fueren las circunstancias, la responsabilidad de esos estudios incumbe directa o indirectamente a los organismos oficiales, que tienen la obligación de garantizar que, en todos los aspectos posibles, las consideraciones éticas aplicadas a la investigación con individuos se aplican también a la comunidad.

Examen prospectivo independiente

La aceptación con conocimiento de causa es un procedimiento de aplicación limitada y que se presta a abusos, por lo que es inadecuado como medio exclusivo de proteger los derechos y el bien-

tar de los sujetos humanos, y fracasa sobre todo cuando la población de la que proceden es más vulnerable.

Aun cuando pueda obtenerse un consentimiento válido, tanto los sujetos como los investigadores deberán proceder sabiendo que la investigación ha sido sancionada por una opinión profesional (y, si fuese apropiado, no profesional) representativa. Ello requiere un examen prospectivo imparcial e independiente de todos los protocolos con la finalidad de determinar lo siguiente:

- Si los objetivos de la investigación tienden hacia un progreso justificable de los conocimientos biomédicos que concuerda con los intereses y el orden de prioridades de la comunidad.

- Si las intervenciones pueden justificarse en función de esos objetivos; la información requerida no puede obtenerse de modelos animales, y el estudio se ha concebido para obtenerla con el menor número posible de sujetos y con un riesgo y molestias mínimos para ellos.

- Si el investigador principal posee los debidos conocimientos teóricos y prácticos y cuenta con las instalaciones necesarias para que en todos los aspectos el trabajo se efectúe con la prudencia y precaución que exige la protección de los sujetos.

- Si se han efectuado suficientes estudios preliminares experimentales y de publicaciones pertinentes para determinar, en lo posible, los riesgos inherentes a la participación.

- Si se ha hecho lo posible por informar a los futuros sujetos acerca de los objetivos y consecuencias de su participación y, particularmente, de los riesgos y molestias identificables.

- Si la delegación del consentimiento está suficientemente justificada y se instituirán medidas apropiadas para garantizar la protección de los sujetos contra cualquier abuso.

- Si se adoptarán medidas adecuadas para mantener el estricto carácter confidencial de los datos provenientes de la investigación.

El tamaño, la composición y las atribuciones de los comités de análisis ético varían dentro de un amplio margen. No obstante, la representación está determinada por dos principios generales:

- Los comités deben poseer la competencia técnica y el buen juicio necesarios para conciliar las consecuencias físicas y psicológicas de la participación con el bienestar de los sujetos y los objetivos de la investigación.

- Pueden además beneficiarse de una opinión no profesional respetable, de suerte que queden representados de manera efectiva los intereses de la comunidad y los del sector médico.

Cuando las funciones administrativas están muy centralizadas y las actividades de investigación se concentran predominante o exclusivamente en centros especializados oficiales, puede ser viable un mecanismo nacional integrado de estudio. Mediante la organización apropiada de subcomités, el comité central puede estar dotado de la competencia especializada, con todas sus variaciones, para evaluar la información técnica sobre la inocuidad de las intervenciones propuestas, así como las consideraciones éticas complementarias.

Cuando las actividades de investigación se desarrollan de manera más difundida dentro de la comunidad médica, surge la necesidad de separar esas dos funciones. Un comité central de expertos sigue siendo el mejor medio de ofrecer una opinión técnica autorizada sobre la inocuidad y eficacia de los instrumentos de investigación, comprendidos los medicamentos y dispositivos, pero tal vez no sea apto para considerar los abundantes protocolos de investigación preparados por todos los clínicos interesados por la investigación que trabajen dentro del ámbito del comité. De todos modos, los comités periféricos de carácter institucional o regional están básicamente en mejores condiciones, por su conocimiento y comprensión de los factores locales, no sólo para evaluar los aspectos éticos de los distintos estudios sino también para vigilar sus progresos si fuese necesario.

Aunque en muchos países la política oficial es la que ha determinado la organización de comités de análisis ético, las organizaciones profesionales tienen la obligación de recomendar normas apropiadas de acción y de asumir una función armonizadora. En particular, las asociaciones de pediatras, psiquiatras y otros especialistas clínicos son particularmente aptas para abordar los problemas de investigación relacionados con sujetos incapaces de dar su aceptación con conocimiento de causa. No menos importante, las instituciones patrocinadoras, que también están firmemente interesadas en implantar y mantener normas éticas admisibles, podrían exigir pruebas del examen por un comité independiente, como condición previa del financiamiento.

Indemnización por daños personales

En las investigaciones médicas con sujetos humanos raramente se registran accidentes causantes de invalidez grave o muerte. En esos casos el sujeto o los familiares a su cargo pueden tener derecho a un pago *ex gratia* o entablar juicio por negligencia. En cualquiera de ambos casos el resultado es incierto, y el litigio, que fácilmente se convierte en una larga y enconada lucha, puede también perjudicar en exceso la reputación del investigador.

Estas disposiciones suelen considerarse insuficientes e inapropiadas, y en varios países se han propuesto o introducido otros sistemas que se basan en dos principios:

- Responsabilidad estricta determinada por los tribunales basándose no en la negligencia sino exclusivamente en la medida en que el demandante demuestre una relación de causa y efecto.
- Indemnización en ausencia de culpabilidad, lo que permite atender reclamaciones sobre ese mismo principio a un fondo de seguro formado con recursos de origen público o privado y administrado por una junta de arbitraje.

Salvo, quizá, cuando se considere que los daños son punibles por haberse producido negligencia grave, lo ideal sería que todos los perjuicios se indemnizaran de un modo equitativo, independientemente de su causa. Ahora, bien, en el futuro previsible, este objetivo seguirá siendo inaccesible en la mayoría de los países. No obstante, el derecho natural obliga automáticamente a dar una indemnización razonable y expeditiva a todo sujeto participante en una investi-

gación médica por cualquier daño sufrido a consecuencia de esa participación. Una disposición de tal naturaleza inevitablemente crearía anomalías, pero esta objeción no puede invalidar suficientemente la obligación de proteger a las personas que han ofrecido sus servicios en beneficio general de su comunidad. (Fuente: OMS, *Drug Information*, PDT/DI/80.4. Este tema continuará en el número de octubre de Información Farmacológica.)

Sacarina: Actualización de los estudios epidemiológicos

En tres estudios toxicológicos se observó hace algún tiempo un exceso de incidencia de cáncer de la vejiga en ratas que habían estado expuestas continuamente a la sacarina *in utero* y durante toda su vida. Desde entonces se han llevado a cabo en Estados Unidos de América y en el Reino Unido, donde se hacía un gran uso de la sacarina como edulcorante artificial de alimentos y bebidas en el decenio de 1960, diversos estudios epidemiológicos para determinar si esos resultados pronostican un riesgo para el hombre. Los resultados han sido, en su mayoría, tranquilizadores. Durante este período, no se ha registrado ningún aumento de los índices de mortalidad por cáncer de la vejiga en los diabéticos ni en la población general, se han notificado resultados negativos en varios estudios de casos y testigos.

En otros estudios, también de casos y testigos, se notificaron asociaciones débilmente positivas, pero no se ha manifestado ninguna pauta coherente. Un estudio sugirió que el empleo habitual

de sacarina podría agravar el riesgo de cáncer de la vejiga proporcionalmente a la dosis sólo en los hombres, ya que en las mujeres su efecto parecía ser protector. Una investigación más reciente señaló la posibilidad inversa, es decir que las mujeres—pero no los hombres—corrían un riesgo, aunque ello no se relacionó directamente con el grado de exposición.

Entretanto, el Instituto Nacional de Cáncer, EUA, ha presentado los resultados preliminares de un estudio mucho más amplio de casos y testigos. El empleo muy frecuente de edulcorantes artificiales parecía estar relacionado con un ligero aumento del riesgo pero, en general, la relación dosis-respuesta era también irregular. En conjunto se han observado relaciones positivas y negativas aproximadamente con la misma frecuencia. Nunca se han observado efectos pronunciados y, puesto que no se ha manifestado ninguna tendencia coherente, los resultados pueden atribuirse a algún sesgo en los estudios.

Es posible, naturalmente, que siga encubierta una verdadera asociación. Si sólo estuviera expuesto un pequeño subgrupo de población, o sólo una clase especial y poco frecuente, hasta ahora no identificada, de cánceres de la vejiga mostrara una relación causal con el uso de sacarina, la asociación sería difícil de detectar. Más importante aún, es posible que la sacarina no se haya empleado durante un tiempo suficiente para poner de manifiesto el efecto carcinógeno potencial. Los cánceres de vejiga relacionados con la profesión del sujeto se han manifestado después de un período de latencia de 30 años o más.

Indudablemente en el transcurso de

los años se procederá a otras evaluaciones de la situación, pero entretanto la sacarina sigue siendo el único edulcorante artificial comúnmente disponible, y no se han adoptado medidas restrictivas de su uso por causa de la información epidemiológica existente. (Fuente: OMS, *Drug Information*, PDT/DI/80.4.)

Decisiones sobre fiscalización de medicamentos en Chile

El Instituto de Salud Pública ha tomado las siguientes medidas para asegurar el uso racional de ciertos medicamentos:

- Se ha modificado la condición de venta de los productos farmacéuticos que contienen dietilpropión, metilfenidato y mazindol. La receta deberá quedar archivada en la farmacia expendedora y los laboratorios productores deberán informar una vez al mes al Departamento de Control Nacional del Instituto de Salud Pública sobre la existencia, consumo y saldo, tanto de las materias primas como de los productos farmacéuticos.

- Se ha cancelado el registro del producto farmacéutico Desbutal Gradumet, tabletas recubiertas, de 10 y 15 mg.

Los principios activos del Desbutal son metanfetamina clorhidrato y pentobarbital sódico. La decisión se basó en el uso indebido del producto, que además era motivo de tráfico ilícito, aun cuando su venta era bajo receta cheque, vigente para estupefacientes y psicotrópicos. (Fuente: Comunicación del Director, Instituto de Salud Pública, a la OPS/OMS, 8 de octubre de 1981.)