

Postulados éticos esenciales en ensayos clínicos

Diego André Ale Mauricio
COORDINADOR DE SUDEC
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



PERÚ

Ministerio
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021-2024

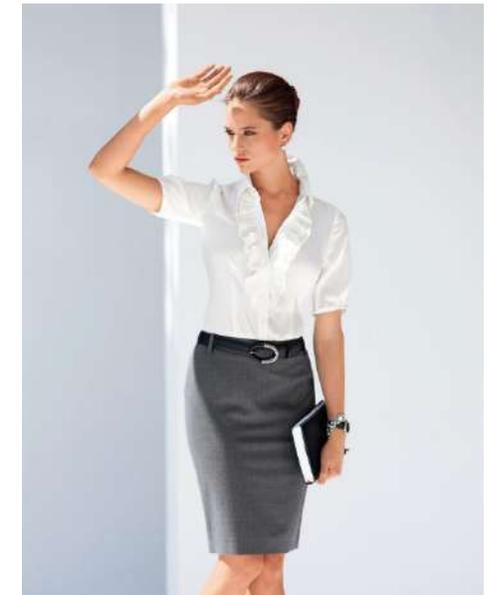
Ensayos clínicos



¿Cómo podemos garantizar que los ensayos clínicos salvaguarden los derechos y la dignidad de los participantes?

Moral

- Valores o normas de comportamiento aceptadas por la sociedad, grupo o individuo.
- Se considera el **contexto social y cultural**.



Moral



Ética

- **Filosofía y racionalidad de la moral** (capacidad de análisis)
- Estudio del **comportamiento humano**, sobre lo **correcto o incorrecto**, bueno o malo.
- Reconocimiento de **libertad y autonomía**, considerando las responsabilidades y consecuencias de actos.



Juicios de Nuremberg

- Médicos acusados por crímenes contra la humanidad.
- Originó los **Códigos de Nuremberg (1947)**: Defender la autonomía y la dignidad de las personas.
- Se establecieron 10 principios éticos



Conclusiones del Código de Nuremberg

Investigación clínica es ética si:

- **Consentimiento informado**
- Investigación previa en animales
- Conocimiento de la historia natural de la enfermedad
- Resultados previos deben justificar la investigación



Declaración de Helsinki

- Emitida por primera vez en junio de 1964 por la **Asociación Médica Mundial**
- Establece **medidas para la protección** de las personas que participan en investigación clínica
- Actualmente 34 principios

Enmiendas:

29a Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35a Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41a Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48a Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996

52a Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002

Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004

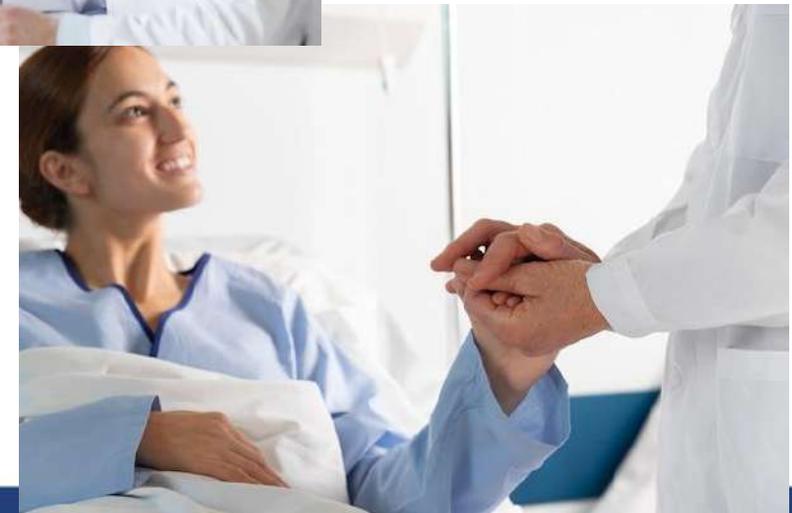
59a Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

64a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013



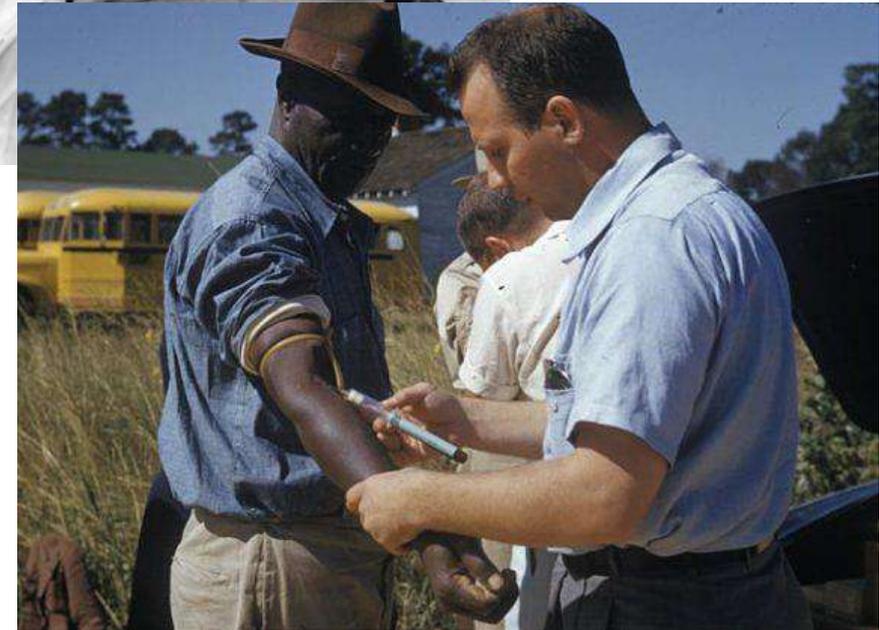
Aspectos predominantes de la Declaración de Helsinki

- **Primacía del bienestar y derechos** de los participantes sobre cualquier objetivo del estudio.
- Investigación biomédica en humanos debe realizarse de acuerdo a los principios universalmente aceptados y **debe basarse en resultados de experimentación animal.**
- Fines y métodos del estudio consignados en un protocolo, que **debe ser evaluado por un comité independiente.**



Estudio de Tuskegee

- Realizado en Alabama, desde 1932 hasta 1972
- **Sponsor:** Servicio Público de Salud de EEUU
- **Objetivo:** Evaluar progreso de Sífilis (inicialmente 6-8 meses)
- **Población:** 399 personas con sífilis vs 201 sin enfermedad
- **Tratamiento:** Ninguno (a pesar de que ya se contaba con un tratamiento)





Resultados del estudio Tuskegee

- **128/399** participantes fallecieron. 28 por sífilis y 100 por complicaciones.
- 40 parejas de los sujetos de investigación se contagiaron y 19 niños nacieron con sífilis congénita.
- **Y los principios del Código de Nuremberg y Declaración de Helsinki?**

The New York Times

Syphilis Victims in U.S. Study Went Untreated for 40 Years

By JEAN HELLER
The Associated Press

WASHINGTON, July 25—For 40 years the United States Public Health Service has conducted a study in which human beings with syphilis, who were induced to serve as guinea pigs, have gone without medical treatment for the disease and a few have died of its late effects, even though an effective therapy was eventually discovered.

The study was conducted to determine from autopsies what the disease does to the human body.

Officials of the health service who initiated the experiment have long since retired. Current officials, who say they

have serious doubts about the morality of the study, also say that it is too late to treat the syphilis in any surviving participants.

Doctors in the service say they are now rendering whatever other medical services they can give to the survivors while the study of the disease's effects continues.

Dr. Merlin K. DuVal, Assistant Secretary of Health, Education and Welfare for Health and Scientific Affairs, expressed shock on learning of the study. He said that he was making an immediate investigation.

The experiment, called the Tuskegee Study, began in 1932 with about 600 black men,

Otros casos para esa época

- Evidenció 22 investigaciones clínicas **no éticas** realizadas en EEUU.
- La mayoría los **riesgos superaban los beneficios** y e participantes discapacitadas y/o vulnerables.
- Principales **fallas éticas**:
 - **No se usó FCI**
 - **Uso de placebo** en lugar de **SOC**
 - **Uso de población vulnerable sin garantías**
 - **Publicación de resultados sesgados o incompletos**

Ethics and Clinical Research

Author: Henry K. Beecher, M.D. [Author Info & Affiliations](#)

Published June 16, 1966 | N Engl J Med 1966;274:1354-1360 | DOI: 10.1056/NEJM196606162742405
VOL. 274 NO. 24

SPECIAL ARTICLE

ETHICS AND CLINICAL RESEARCH*

HENRY K. BEECHER, M.D.†

BOSTON

HUMAN experimentation since World War II has created some difficult problems with the increasing employment of patients as experimental subjects when it must be apparent that they would not have been available if they had been truly aware of the uses that would be made of them. Evidence is at hand that many of the patients in the examples to follow never had the risk satisfactorily explained to them, and it seems obvious that further hundreds have not known that they were the subjects of an experiment although grave consequences have been suffered as a direct result of experiments described here. There is a belief prevalent in some sophisticated circles that attention to these matters would "block progress." But, according to Pope Pius XII,¹ ". . . science is not the highest value to which all other orders of values . . . should be subordinated."

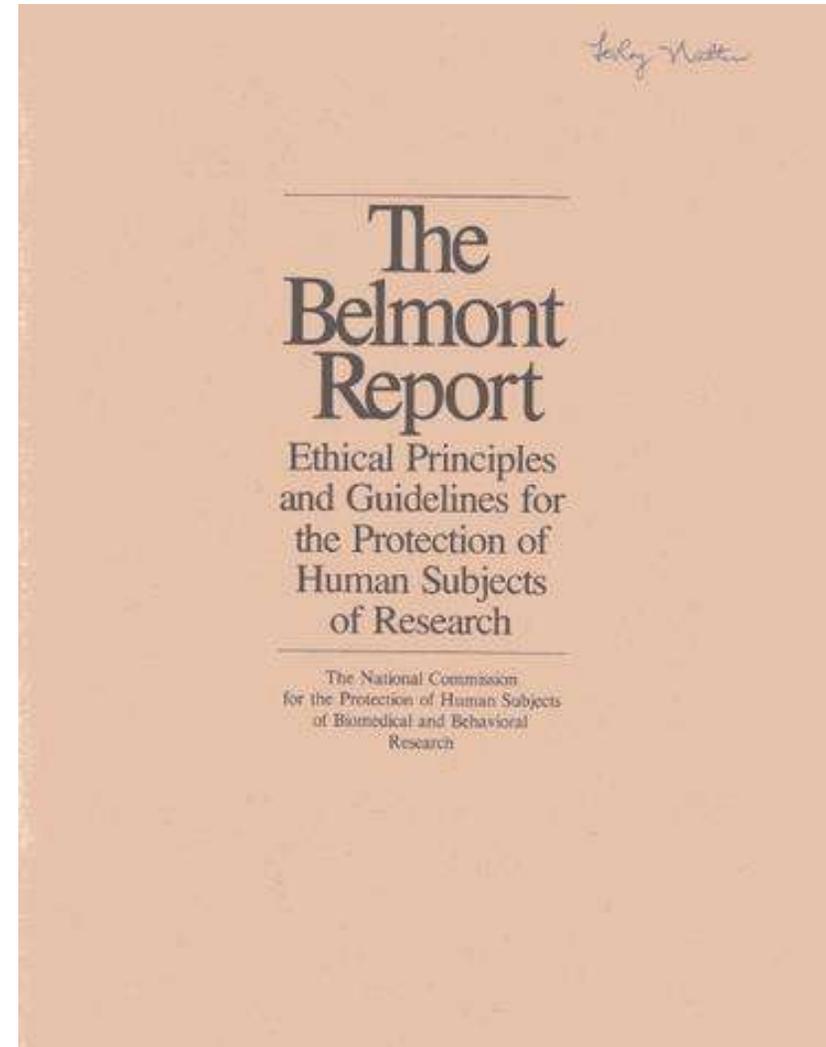
erans Administration hospitals and industry. The basis for the charges is broad.†

I should like to affirm that American medicine is sound, and most progress in it soundly attained. There is, however, a reason for concern in certain areas, and I believe the type of activities to be mentioned will do great harm to medicine unless soon corrected. It will certainly be charged that any mention of these matters does a disservice to medicine, but not one so great, I believe, as a continuation of the practices to be cited.

Experimentation in man takes place in several areas: in self-experimentation; in patient volunteers and normal subjects; in therapy; and in the different areas of *experimentation on a patient not for his benefit but for that, at least in theory, of patients in general*. The present study is limited to this last category.

Informe Belmont

- Publicado en 1979 por la ***National Commision*** de EEU, a raíz del estudio Tuskegee.
- Se fijaron **tres principios éticos** fundamentales:
 - **Respeto a las personas:** autonomía
 - **Beneficencia:** Beneficios > riesgos
 - **Justicia:** Equidad en la selección de participantes.



Investigación clínica vs práctica médica

Investigación clínicas:

- Genera **conocimiento generalizable**
- **Rigurosidad en el método científico** para probar **hipótesis, evaluar eficacia y seguridad**
- Los participantes son reclutados para **contribuir al avance del conocimiento científico.**
- Beneficio **no directo**
- Intervención **con grado de éxito incierta**

Práctica médica:

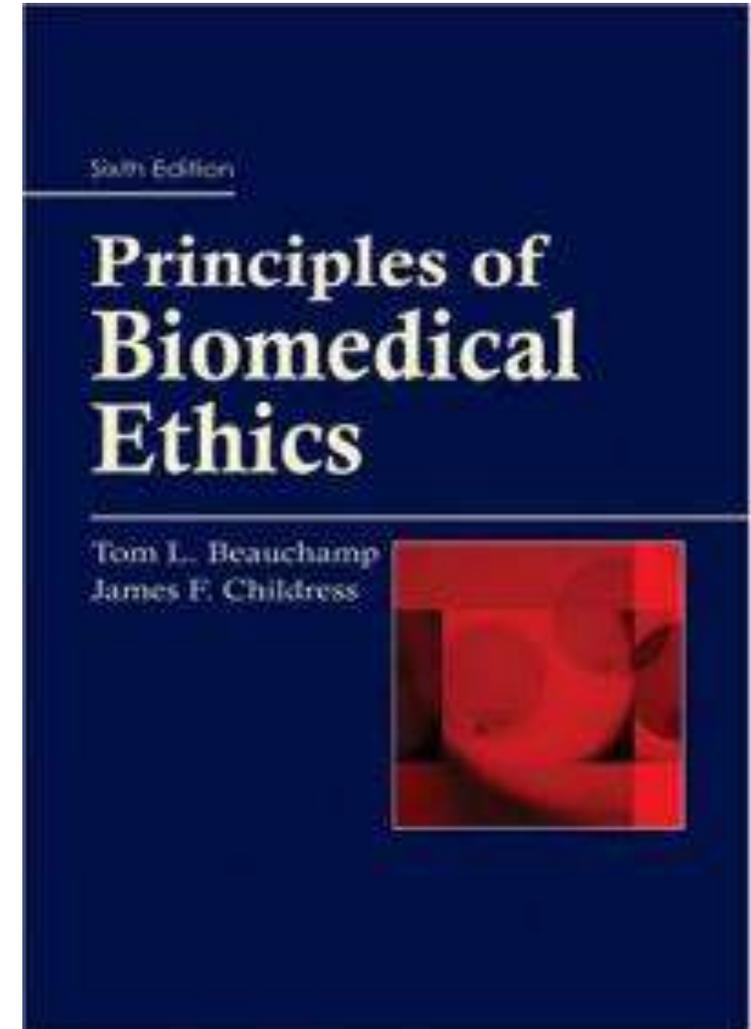
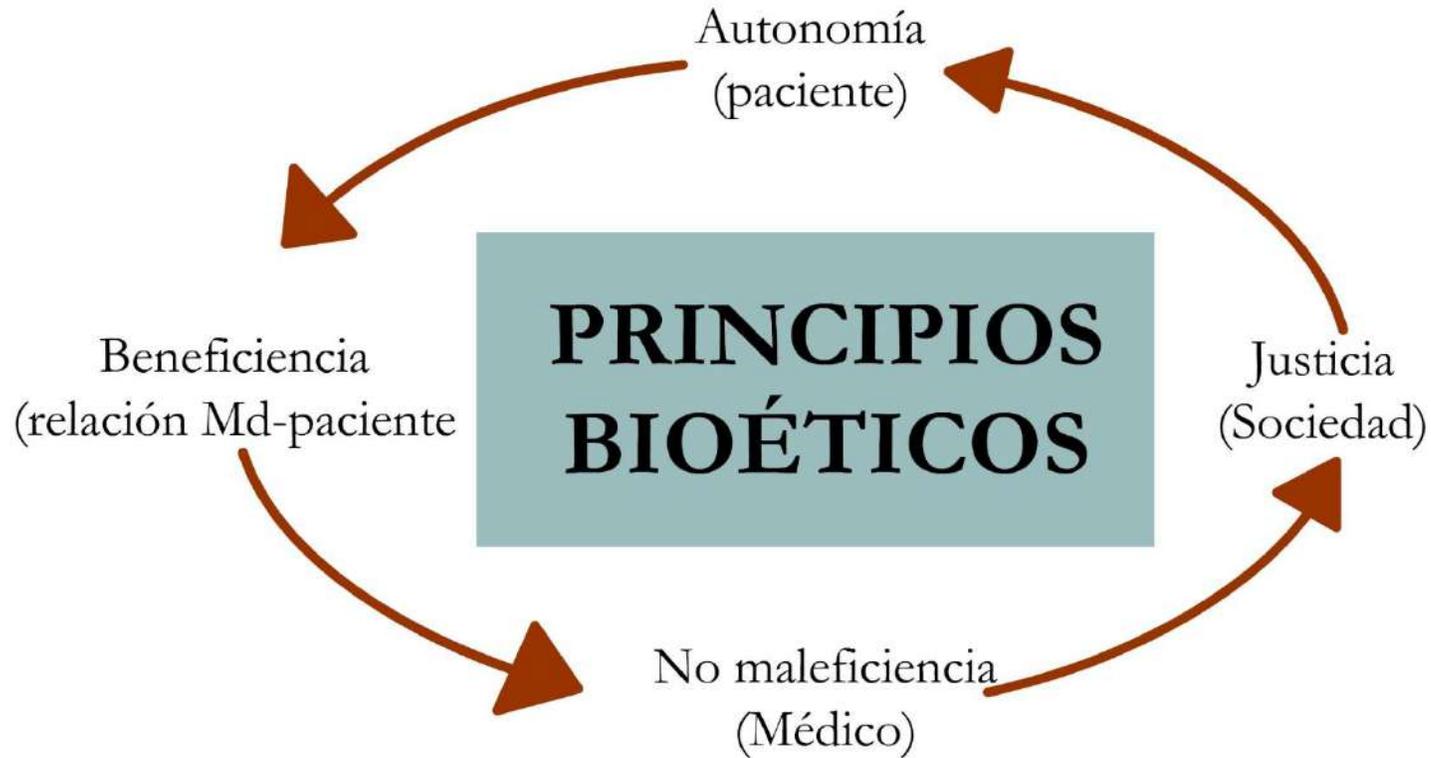
- Objetivo **diagnosticar, tratar o prevenir enfermedades**
- Propósito siempre es el **bienestar o recuperación** del paciente
- Atención individual al paciente
- Beneficio **directo**
- La intervención tiene un **grado elevado o razonable de éxito**, basado en la mejor evidencia disponible.

Principios éticos fundamentales

- **Respeto por las personas:** Respeto a la autonomía. Libertad de decisión y trato con dignidad y respeto.
 - **Aplicación:** Consentimiento Informado:
 - **Elementos iniciales (condiciones previas):** Competencia y voluntariedad
 - **Elementos informativos:** Exposición, recomendaciones y comprensión
 - **Elementos de consentimiento:** Decisión y autorización
- **Beneficencia:** Maximizar los beneficios sobre los riesgos. Riesgos justificados por el potencial beneficio. Medidas para proteger la seguridad y bienestar de los participantes del estudio.
 - **Aplicación:** Valoración del balance beneficio/riesgo

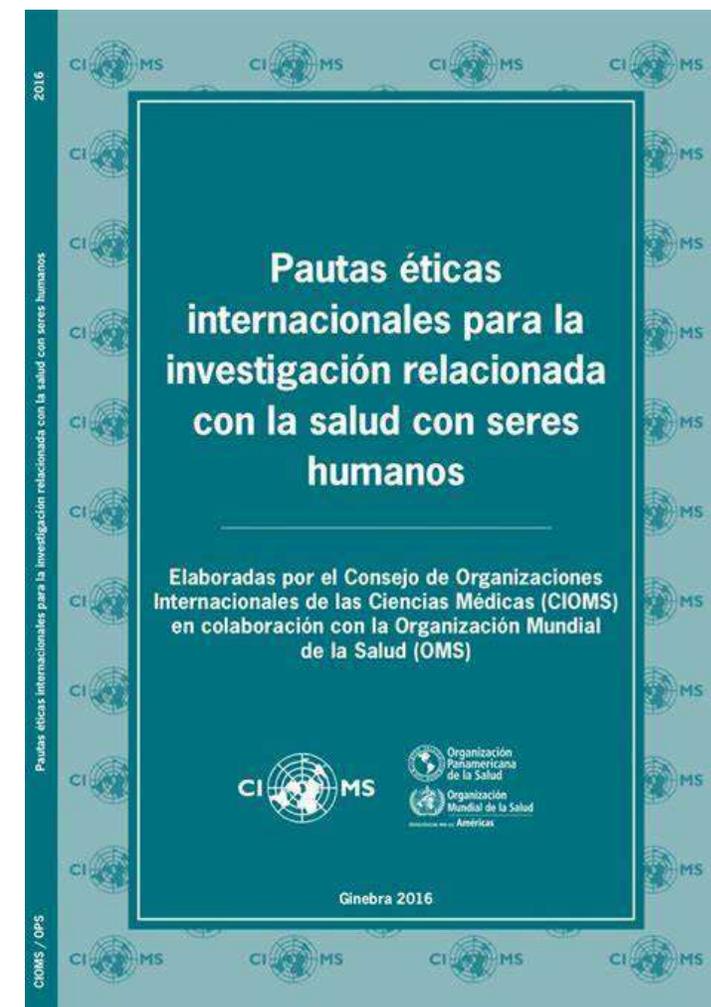
Principios éticos fundamentales

- **No maleficencia (por Beauchamp y Childress):** No hacer daño intencionalmente. *Primum non nocere* “*En primer lugar, no hacer daño*”. Si por cualquiera circunstancia, voluntaria o involuntaria, no podemos hacer el bien, nuestra obligación mínima es no hacer mal, respetando, las creencias y las tradiciones.
- **Justicia:** Equidad en la selección de participantes y la distribución de los beneficios y cargas de la investigación. **¿Quién debe ser el beneficiario de la investigación?, ¿Quién debería sufrir sus cargas?**



Guías Internacionales para la Investigación Biomédica en Sujetos Humanos de las CIOMS/OMS:

- Referente internacional para la realización de estudios clínicos.
- Pautas para indicar la **manera de aplicar de forma efectiva** los principios éticos establecidos en la **Declaración de Helsinki** de la Asociación Médica Mundial.
- Énfasis sobre entornos de escasos recursos, circunstancias socioeconómicas, leyes y regulaciones, sus disposiciones ejecutivas y administrativas.



Necesidad de que las investigaciones **tengan un valor social y científico**

Pautas para investigación **en entornos de escasos recursos**

Medidas para incluir a **grupos vulnerables** en la investigación

Condiciones de **uso de muestras biológicas y datos relacionados** con la salud en la investigación

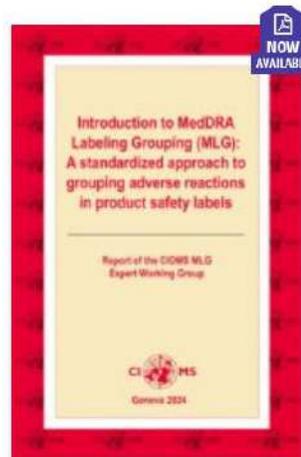
CIOMS 75th ANNIVERSARY

AREAS OF WORK ▾ PUBLICATIONS ▾ WORKING GROUPS ▾ EVENTS & TRAINING ▾ STUDENTS ▾ ABOUT CIOMS ▾

RECENTLY PUBLISHED

Home > Recently published

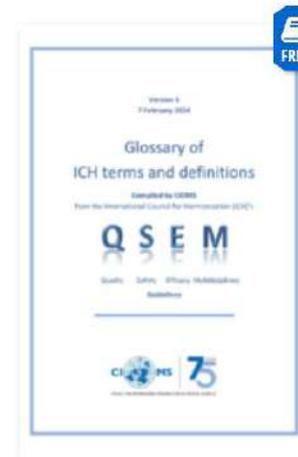
FILTER BY:



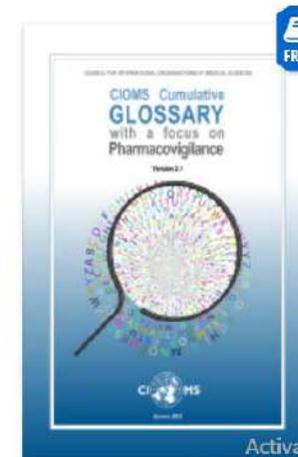
Introduction to MedDRA Labeling Grouping (MLG): A standardized approach to grouping adverse reactions in product safety labels. 2024 year



International guidelines on good governance practice for research institutions. 2023 year



Glossary of ICH terms and definitions. 2024 year



CIOMS Cumulative Glossary with a focus on Pharmacovigilance. 2023 year

<https://cioms.ch/publications/product-category/recently-published/>

Buenas Prácticas Clínicas



CONTACT REGISTER

Q S E M

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH)

HOME ABOUT ICH WORK PRODUCTS MEETINGS NEWSROOM TRAINING Search...

Welcome to the ICH Official Website

The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) is unique in bringing together the regulatory authorities and pharmaceutical industry to discuss scientific and technical aspects of pharmaceuticals and develop ICH guidelines. Since its inception in 1990, ICH has gradually evolved, to respond to increasingly global developments in the pharmaceutical sector and these ICH guidelines are applied by a growing number of regulatory authorities. ICH's mission is to achieve greater harmonisation worldwide to ensure that safe, effective and high quality medicines are developed, and registered and maintained in the most resource efficient manner whilst meeting high standards. Since its announcement of organisational changes in October 2015, ICH has grown as an organisation and now includes 21 Members and 37 Observers.

Sharing of ICH Perspectives

With ICH commemorating its 30th Anniversary in 2020, ICH is pleased to release a video in which ICH Members and Observers look back at ICH's evolution since its inception in 1990, reflect on the positive impact of ICH for public health and share considerations on future directions.



ICH Guideline Database

Search tools are available for easy retrieval of information on ICH Guidelines:

- ★ Index of ICH Guidelines by keyword, status and date
- ★ Status of Implementation of ICH Guidelines by ICH Members

Help to Shape the ICH Guidelines

Your contribution will be considered by ICH for the documents currently under consultation available on this page.

Recent News

ICH HARMONISED GUIDELINE

INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R2)

Current *Step 4* version
dated 9 November 2016

Aspectos destacados de las BPC

- Consentimiento informado
- Protección de los participantes
- Calidad de los datos
- Monitoreo y auditoría
- Responsabilidades del Investigador y el patrocinador

Marco legal en nuestra regulación

Ley General de Salud N°26842

- Art.28: La investigación experimental con personas debe ceñirse a la legislación especial sobre la materia y a los postulados éticos contenidos en la Declaración de Helsinki y sucesivas declaraciones que actualicen los referidos postulados.

DS N°021-2017-SA: Reglamento de Ensayos Clínicos

- Art. 5: Postulados éticos
- Capítulo VII: Comités Institucionales de Ética en Investigación
- Primera disposición complementaria

DS N°233-2020-MINSA: Consideraciones éticas para la investigación en salud con seres humanos

- Recoge las pautas éticas internacionales sobre la ética en investigación elaboradas por CIOMS

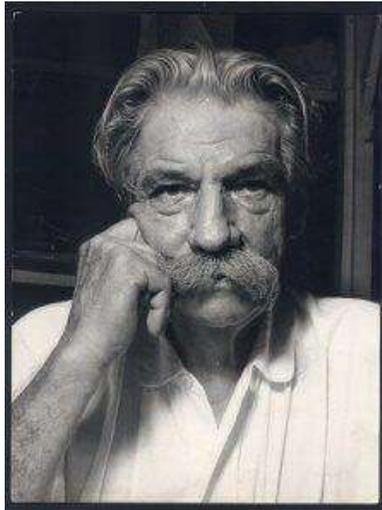


PERÚ

Ministerio
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



"La ética no es algo que viene de fuera. Somos nosotros quienes debemos crearla"

Albert Schweitzer

Plan de desarrollo de un tratamiento

1.1. Estudios preclínicos

1.2. Fases de desarrollo de medicamentos: Perspectiva clásica y moderna

NOMBRE DEL PONENTE

CARGO/ CENTRO / OFICINA
INSTITUCIÓN DE PROCEDENCIA



PERÚ

Ministerio
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021-2024

FASE PRECLÍNICA

➤ Elección de la molécula y/o del blanco molecular

▪ Investigación *In silico*

- Correlación estructural entre la molécula y el sitio de acción
- Modificación de la estructura de una molécula ya conocida

▪ Investigación *In vitro*

- Actividad biológica

➤ Determinación preliminar de la seguridad y eficacia

▪ Investigación *In vivo* (diversos modelos animales, de pequeñas y medianas especies)

- Carcinogénesis
- Teratogénesis
- Mutagénesis
- Embriotoxicidad
- Toxicología
- Toxicología a corto (1-2 años) y largo (10 años) plazo
- Eficacia terapéutica.



*NTS 170-MINSA/2020/DIGEMID BPL-PC – Principio de las 3Rs



PERÚ

Ministerio
de Salud

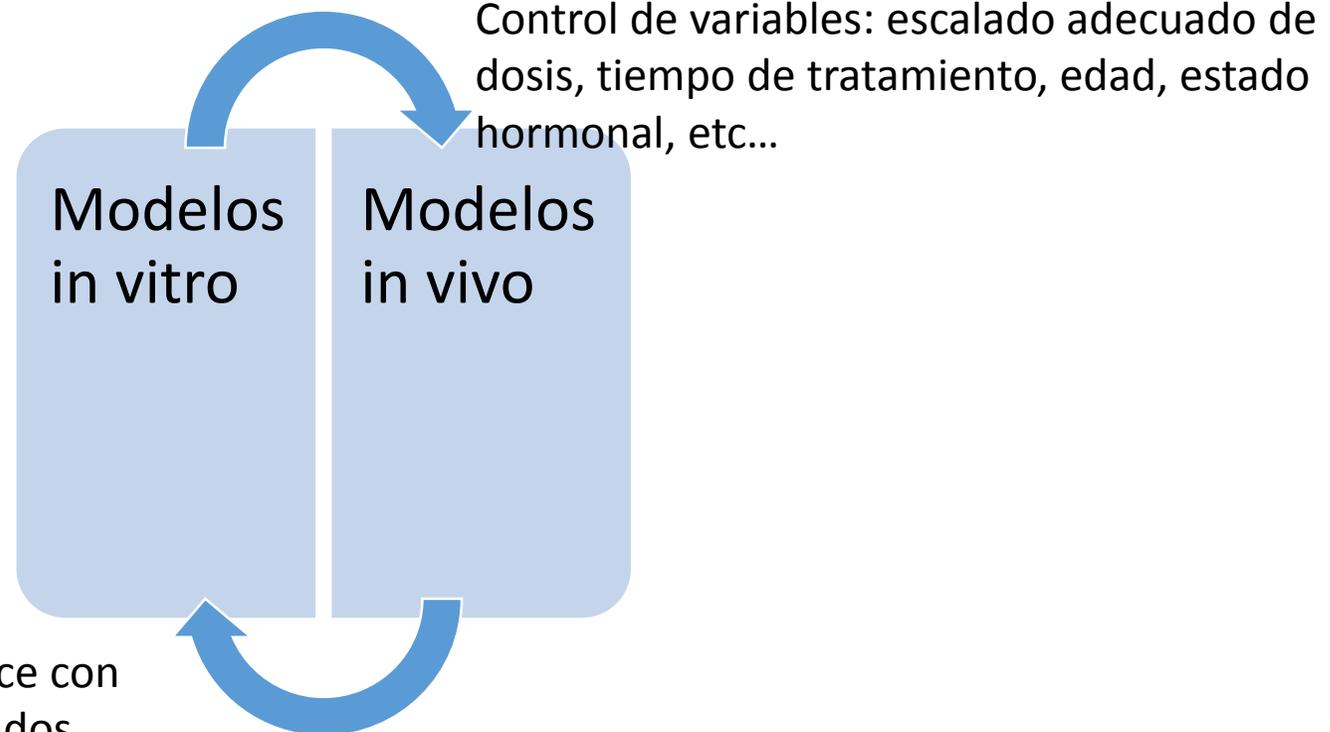


INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



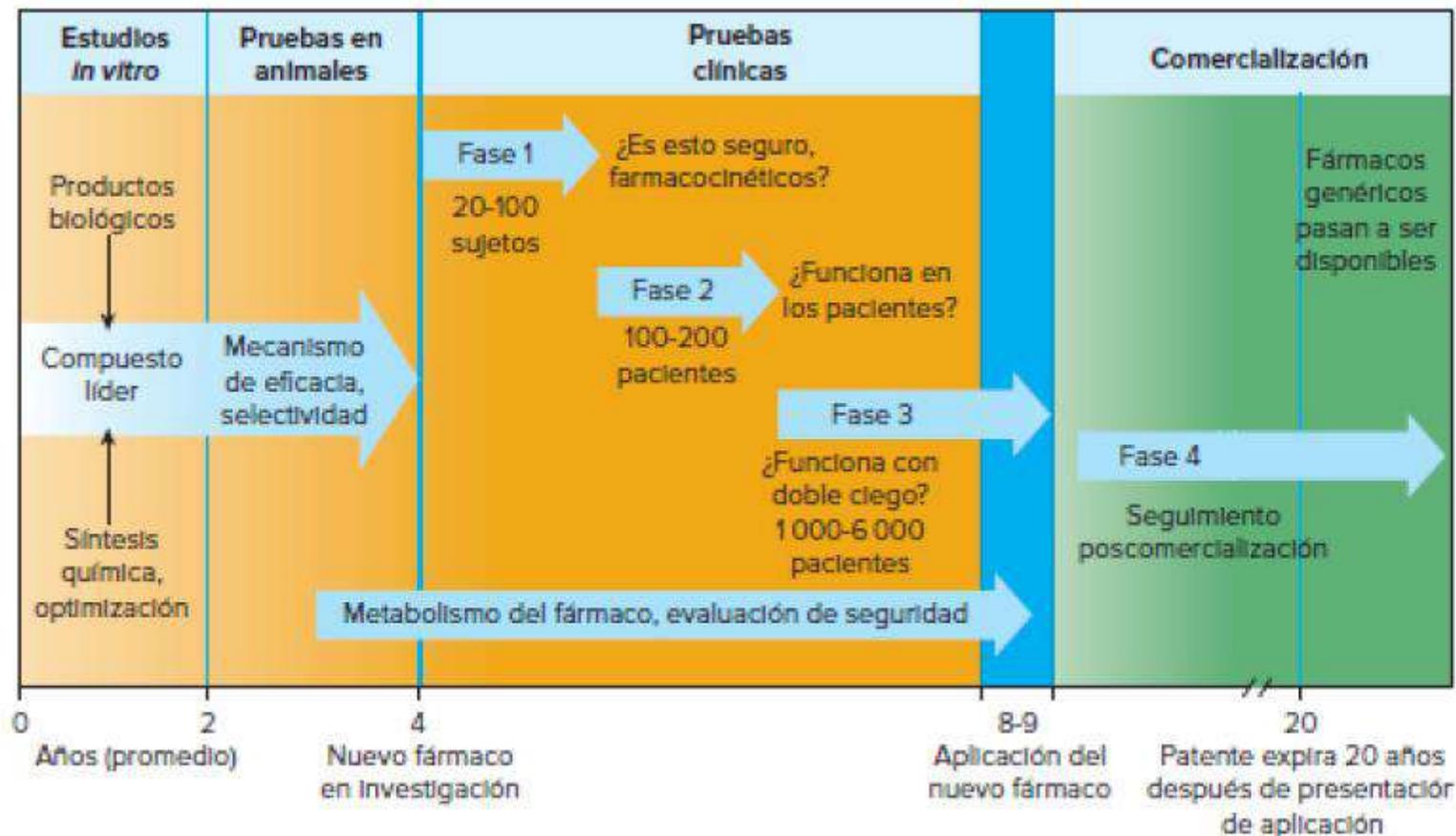
BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021-2024

¿Modelos in vitro, in vivo o in silico?: Principio de las 3Rs



si el modelo in vivo reproduce con buena semejanza los resultados observados.

Desarrollo de un nuevo medicamento



Tomado de:
Farmacología
Básica y Clínica.
Lange. Bertram
G. Katzung.
14° Ed 2018

El proceso de desarrollo y prueba requerido para llevar un fármaco al mercado, toma de 10-15 años. Algunos de los requisitos pueden ser diferentes en enfermedades potencialmente mortales.



PERÚ

Ministerio de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO DEL PERÚ 2021-2024

DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS

La mayoría de los nuevos fármacos se descubren o desarrollan a través de los siguientes enfoques:

1. **detección de la actividad biológica** de un gran número de productos naturales, grandes bancos de entidades químicas previamente descubiertas, péptidos, ácidos nucleicos y otras moléculas orgánicas
2. **modificación química de una molécula activa conocida**, que da como resultado un análogo “yo también”
3. **identificación o elucidación de un nuevo objetivo farmacológico**
4. **diseño racional de una nueva molécula basada en la comprensión de los mecanismos biológicos y la estructura del receptor del fármaco.**

Los pasos 3) y 4) a menudo se llevan a cabo en **laboratorios de investigación académica** y es más probable que conduzcan a fármacos revolucionarios, pero los costos de los pasos 1) y 2) **generalmente requieren de la industria** para llevarse a cabo.

Una vez identificado un nuevo objetivo farmacológico o una molécula, comienza el proceso de pasar del laboratorio de ciencias básicas a la clínica. Esta **investigación traslacional** implica los pasos preclínicos y clínicos.



PERÚ

Ministerio de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021-2024

ETAPA DE DESARROLLO O CARACTERIZACIÓN

Involucra el descubrimiento, caracterización y formulación final de las moléculas con potencial farmacológico.

- **Investigadores escudriñan en “la naturaleza”** (serendipia) para descubrir y extraer candidatos que, por sus efectos, ya sea en su **organismo de origen o en su ambiente externo, modifican una variable o entidad biológica.**

Ejemplo:

- ✓ en un laboratorio, un investigador intenta encontrar una sustancia que inhiba/ elimine el crecimiento de **bacterias** que generan enfermedades mortales en el humano
- ✓ por casualidad, sale por algunos días y olvida una caja de Petri en su mesa de trabajo
- ✓ al regreso, antes de desechar el cultivo nota algo extraño
- ✓ observa al microscopio que **bacterias no crecieron** debido a un hongo que se introdujo del exterior
- ✓ con otros miembros del laboratorio, identifican al responsable: un hongo de la familia *Penicillium*.

.... y el resto es historia.



PERÚ

Ministerio de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021-2024

CARACTERIZACIÓN

1. Posterior a su descubrimiento, hay que **caracterizar** a las sustancias con efectos biológicos, es decir, **identificar y reconstruir el principio activo**.
2. Dicha molécula debe **ser estable** en condiciones de vida real, fácil de extraer o sintetizar, sin perder sus características farmacológicas.
3. El **origen de los “posibles fármacos”** puede ser: vegetal, animal, mineral o sintético.
 - ✓ Extracto de alguna parte de una planta (curare extraído de *Chondodendron tomentosum*),
 - ✓ Secreción de un animal (protamina extraído del esperma de algunos peces),
 - ✓ Derivado del algún metal (fumarato ferroso)
 - ✓ Generarse en el laboratorio a partir de una extracción animal (insulina).

El objetivo de esta etapa es **generar principios activos estables con potencial de convertirse en medicamentos.**



PERÚ

Ministerio
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021-2024

ETAPA PRECLÍNICA

Se **evalúa el efecto tóxico de la molécula** obtenida en la etapa de caracterización en diferentes niveles.

- ✓ Las pruebas suelen llevarse a cabo en **cultivos celulares, organoides y/o animales**.
- ✓ Es factible realizar **modelos matemáticos predictivos** en la computadora, para intuir los posibles **desenlaces de la interacción del principio activo** con un organismo vivo, un sistema u órgano de este.
- ✓ Esta exploración puede tener como **objetivo la probable unión del fármaco con cierta proteína, su fuerza y tiempo de unión**, entre otras cosas.

Sin embargo, **estos resultados aún no tienen suficiente evidencia para utilizarse como única fuente de información.**



PERÚ

Ministerio
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021-2024

ETAPA PRECLÍNICA

Ejemplo:

- ✓ un investigador quiere conocer el efecto del agua de mar como probable lubricante ocular; deberá utilizar conejos blancos como modelo animal, ya que los ojos de estos comparten gran similitud con el ojo humano.
- ✓ quiere evaluar el mismo principio activo sobre el corazón (algunos conejos presentaron taquicardia), para lo que el modelo más recomendado es un cerdo.
- ✓ pero ... un gran número de experimentos se realizan en ratas o ratones (por facilidad en el manejo).

Además de lo anterior, es posible **realizar pruebas en modelos animales de la enfermedad para la cual se piensa utilizar el principio activo.**

Para lo que existen dos vertientes: **generar el propio modelo o adquirirlo.**

1. Es posible “crear” una rata enferma para imitar los fenómenos fisiopatológicos del ser humano.
2. Es posible adquirir un modelo animal el cual fue manipulado genéticamente (knockout) para presentar un defecto fisiológico.



PERÚ

Ministerio
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021-2024

ETAPA PRECLÍNICA



Ejemplos:

- ✓ un investigador desea **probar un nuevo tipo de insulina**. Crea un ratón, al que inyecta estreptozocina para **destruir las células beta del páncreas** (productoras de insulina).
- ✓ otro investigador decide **comprar un ratón knockout** para el gen de la insulina.

El objetivo de esta etapa es **evaluar**:

- ✓ la **toxicidad general y específica** (si el fármaco afecta a todo el organismo o solo algunos tejidos),
- ✓ una **relativa eficacia** (se corrobora el mecanismo de acción y su efecto)
- ✓ y algunos **parámetros farmacocinéticos** (cómo y dónde se absorbe, acumula, transforma y elimina).



FASE PRECLÍNICA

Objetivos:

- Encontrar/desarrollar una **nueva molécula** con **potencial** terapéutico o preventivo.
- **Proteger** al ser humano de posibles efectos tóxicos, es decir, **determinar la seguridad** de la molécula en investigación cuando se administran en animales.
- Determinar la **eficacia terapéutica** en los modelos experimentales
- Establecer si **se justifica o no continuar** con la investigación farmacológica en fases clínicas.

BENEFITS



PERÚ

Ministerio
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021-2024

FASE PRECLÍNICA

- Análisis a fondo de toda la literatura.
- Pruebas en simuladores informáticos.
- Síntesis en laboratorios de química
- Pruebas farmacológicas en modelos animales.
- Farmacodinamia
- Farmacocinética
- Determinación de la toxicología



ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS



Todos los productos químicos son tóxicos, a determinadas dosis.

- Los fármacos candidatos que rebasan los procedimientos de evaluación inicial deben **monitorearse cuidadosamente para detectar posibles riesgos** antes y durante las pruebas clínicas.
- Aunque ningún producto químico puede certificarse como completamente “seguro” (sin riesgo), el objetivo es **estimar el riesgo asociado con la exposición al fármaco candidato** y considerarlo en el contexto de las **necesidades terapéuticas y la duración probable del consumo del fármaco**.
- Los objetivos de los estudios de toxicidad preclínica incluyen la **identificación de toxicidades potenciales para el ser humano**, el diseño de pruebas para **definir con mayor precisión los mecanismos tóxicos** y la **predicción de las toxicidades más relevantes** para ser monitoreados en los ensayos clínicos.



PERÚ

Ministerio
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021-2024



ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS

Dependiendo del uso propuesto del fármaco, la prueba de toxicidad preclínica incluye la mayoría o la totalidad de los siguientes procedimientos:

Toxicidad Aguda:

- Usualmente 2 especies, 2 vías. **Determina la dosis sin efecto y la dosis máxima tolerada.** En algunos casos, determina la dosis aguda que es letal en aproximadamente 50% de los animales (**DL50**).
- El objetivo es **obtener datos sobre los efectos producidos en el animal después de una exposición única** del material de ensayo.

Toxicidad Subaguda o Crónica:

- Exposición de **dosis repetidas en un periodo de tiempo** (3 dosis, 2 especies). El período puede variar de unos pocos días a seis meses de prueba, antes de los ensayos clínicos. **Cuanto mas larga es la duración del uso clínico esperado, mas larga es la prueba subaguda.**
- El objetivo es **determinar los efectos bioquímicos y fisiológicos, y obtener los efectos adversos** que ocurren como resultado de una dosis diaria repetida de una sustancia química, o exposición a una sustancia química durante parte del ciclo de vida de un organismo (generalmente, no excede 10%).



PERÚ

Ministerio
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021-2024

ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS

Dependiendo del uso propuesto del fármaco, la prueba de toxicidad preclínica incluye la mayoría o la totalidad de los siguientes procedimientos:

Toxicidad Crónica:

- Se requiere cuando el fármaco está destinado a ser utilizado en humanos por periodos **prolongados**. Determina los mismos puntos finales que las de toxicidad subaguda.
- Se observan los efectos adversos que ocurren como resultado de **dosis repetidas** con una sustancia química sobre una base diaria, o **exposición a la sustancia química durante la mayor parte de vida de un organismo (generalmente, más del 50%)**.
- En animales experimentales durante ≥ 6 meses (roedor y una especie no roedora). Los estudios con exposición crónica durante dos años, se hacen con ratas o ratones para evaluar el potencial carcinogénico de las sustancias químicas.



PERÚ

Ministerio
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021-2024

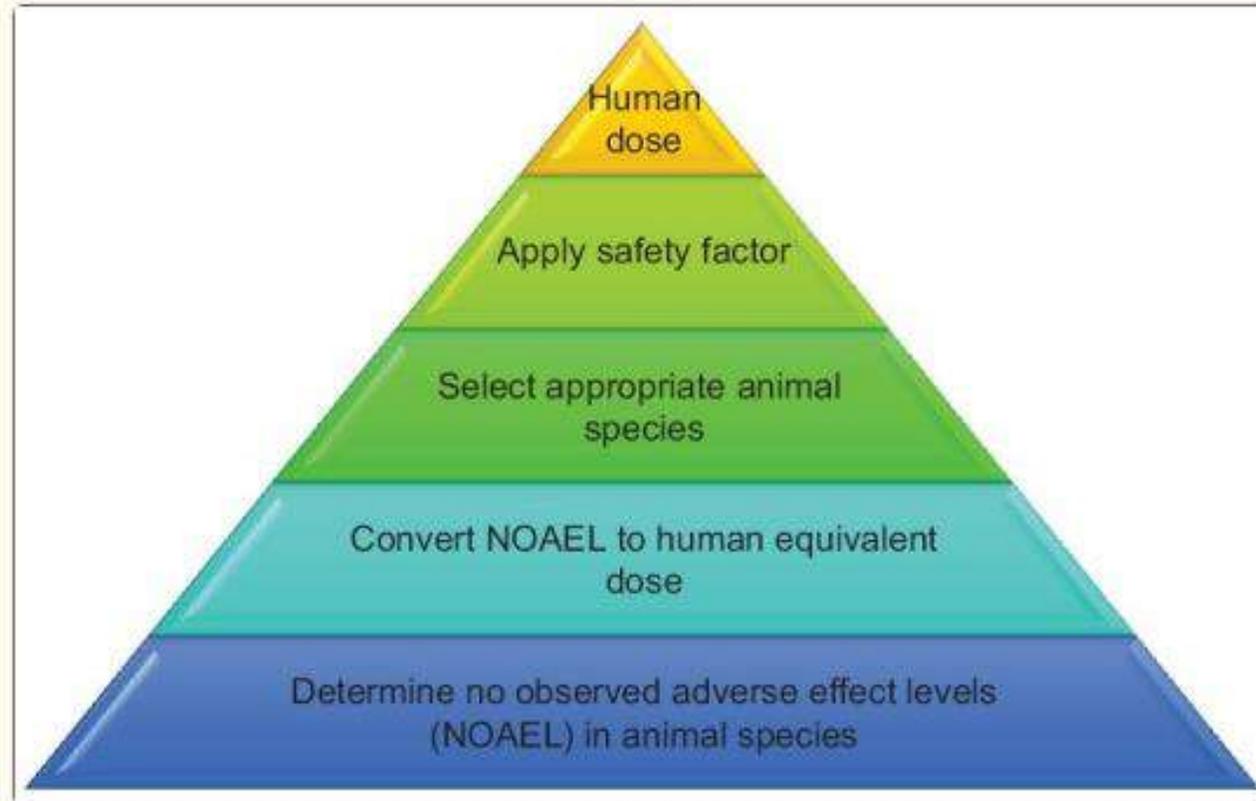


Figure 1

Schematic representation of five steps to estimate starting dose in human studies



PERÚ

Ministerio de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO DEL PERÚ 2021-2024

Table 1

Human equivalent dose calculation based on body surface area*

Species	Reference body weight (kg)	Working weight range (kg)	Body surface area (m ²)	To convert dose in mg/kg to dose in mg/m ² , multiply by K _m	To convert animal dose in mg/kg to HED in mg/kg, either	
					Divide animal dose by	Multiply animal dose by
Human	60	-	1.62	37	-	-
Mouse	0.02	0.011-0.034	0.007	3	12.3	0.081
Hamster	0.08	0.047-0.157	0.016	5	7.4	0.135
Rat	0.15	0.08-0.27	0.025	6	6.2	0.162
Ferret	0.30	0.16-0.54	0.043	7	5.3	0.189
Guinea pig	0.40	0.208-0.700	0.05	8	4.6	0.216
Rabbit	1.8	0.90-3.0	0.15	12	3.1	0.324
Dog	10	5-17	0.50	20	1.8	0.541
Monkeys (rhesus)	3	1.4-4.9	0.25	12	3.1	0.324
Marmoset	0.35	0.14-0.72	0.06	6	6.2	0.162
Squirrel monkey	0.60	0.29-0.97	0.09	7	5.3	0.189
Baboon	12	7-23	0.60	20	1.8	0.541
Micro pig	20	10-33	0.74	27	1.4	0.730
Mini pig	40	25-64	1.14	35	1.1	0.946

*Data obtained from FDA draft guidelines.⁽⁷⁾ FDA: Food and Drug Administration, HED: Human equivalent dose

Puntos clave en el escalamiento de dosis a humanos.

- Los animales más grandes tienen tasas metabólicas más bajas.
- El proceso fisiológico de los animales más grandes es más lento.
- Los animales más grandes requirieron dosis de fármaco más pequeñas en función del peso.
- La alometría da cuenta de la diferencia en el tiempo fisiológico entre especies.
- No aplique escalas alométricas para convertir dosis de adultos a niños.



PERÚ

Ministerio
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021-2024

El método de dosis por factor aplica un exponente para el área de superficie corporal (0,67), que representa la diferencia en la tasa metabólica, para convertir dosis entre animales y humanos. Por tanto, HED está determinado por la ecuación:

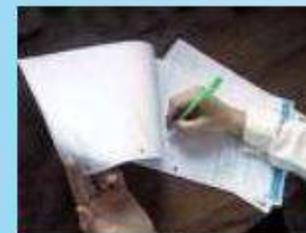
$$\text{HED (mg / kg = Animal NOAEL mg/kg)} \times (\text{Weight}_{\text{animal}} [\text{kg}] / \text{Weight}_{\text{human}} [\text{kg}])^{(1-0.67)} \quad \text{Eq. (1)}$$

Por ejemplo, para una molécula de fármaco recientemente desarrollada, el valor NOAEL en ratas que pesan aproximadamente 150 g es de 18 mg/kg. Para calcular la dosis inicial para estudios en humanos, utilice la Ecuación 1.

$$\text{HED (mg / kg} = 18 \times (0.15 / 60)^{(0.33)} = 2.5 \text{ mg / kg}$$

Así, para un ser humano de 60 kg, la dosis es de 150 mg. Este valor de HED se divide además por un valor de factor de 10; por tanto, la dosis inicial al iniciar estudios en humanos es de 15 mg.

ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS



Carcinogenicidad:

- Se observa la propiedad de producir cáncer en animales y la incidencia de los tumores espontáneos.
- **2 años, 2 especies.** Se requiere cuando el fármaco está destinado a ser utilizado en humanos por periodos prolongados, determina la **patología macroscópica e histológica.**

Genotoxicidad:

- Se observa la **capacidad para causar daño al material genético** (de tipo mutágeno o carcinógeno). Pueden identificar agentes mutagénicos y cuantificar el peligro que pueden representar en cuanto inductores de daño genético transmisible por herencia.
- **Potencial mutagénico.** Efectos de prueba sobre la **estabilidad genética y mutaciones** en bacterias (prueba de Ames) o células de mamíferos en cultivo; prueba letal dominante y clastogenicidad en ratones.

Clastógeno: agente mutagénico que da lugar a o induce la interrupción o rotura de cromosomas, lo que lleva a que secciones de cromosomas sean eliminadas, añadidas o reorganizadas.



PERÚ

Ministerio
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021-2024

ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS

Efecto en el rendimiento reproductivo

- Dos especies, generalmente roedor y conejo.
- Efectos de prueba en el comportamiento de apareamiento animal, reproducción, parto, progenie, defectos de nacimiento, desarrollo posnatal.

Estudios de teratogenicidad

- Proporciona información sobre el comportamiento de acoplamiento **fertilidad, progreso del embarazo y posparto.**
- Estudio de los efectos de las sustancias químicas en los sistemas reproductivos y neuroendocrinos del **adulto y el embrión, el feto, el neonato** y el mamífero **prepuberal.**
- Hay sustancias que **pasan la barrera placentaria**, que pueden influir directamente en el desarrollo y sobrevivencia del embrión in útero.



ENTREGABLES FASE PRECLÍNICA

- Preparar **formas farmacéuticas** que garanticen la estabilidad y disponibilidad del fármaco en el sitio de acción, por medio del conocimiento de las **propiedades físico-químicas** del compuesto a prueba
- Demostrar en modelos experimentales in vitro y en el animal íntegro el **efecto terapéutico previsto** del nuevo fármaco.
- Establecer la **relación entre la dosis** o concentraciones administradas de nuevos fármacos, con la **intensidad y duración** de los efectos producidos.
- Propiedades **farmacodinámicas** que caracterizan a un compuesto en los ensayos experimentales realizados para **descubrir y seleccionar fármacos**.



PERÚ

Ministerio
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021-2024

Perspectiva clásica

- Síntesis química y/o de origen biológico.
- Menos específico.
- Interacciones farmacológicas.
- Mayor toxicidad, y efectos adversos.

Perspectiva moderna

- Terapias moleculares (vacunas contra el cáncer, VIH, biomarcadores en TOS)
- Terapia fotodinámica
- Más específicos.
- Mayor eficacia terapéutica
- Menor toxicidad, y efectos adversos.



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

GRACIAS



PERÚ

Ministerio
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021-2024