

ESTRATEGIAS PARA LA INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Camilo Torres Serna, MD, MSP, MDU.
Profesor Titular, U. Libre y U. del Valle
Cali - Colombia

INTRODUCCIÓN

La efectividad terapéutica de un fármaco depende del principio activo y de factores psicológicos: efecto real y efecto placebo.

Todo fármaco tiene en mayor o menor grado un efecto generado por factores del entorno relacionados con su recomendación: empatía con el médico, sabor, color, tamaño, dolor, costo, fabricante, satisfacción por la atención, etc.

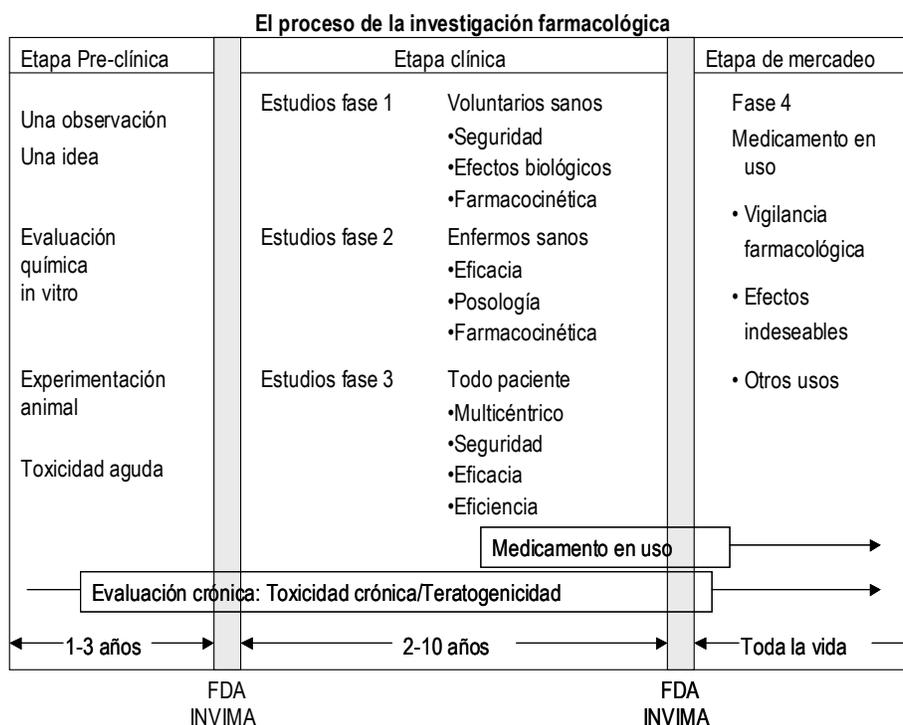
Se sabe por ejemplo que tienen mayor efecto placebo las tabletas rojas y de gran tamaño, los jarabes amargos, las inyecciones dolorosas. Es reconocido que en general ejerce un efecto psicológico positivo el utilizar un medicamento de un gran fabricante (*Si es Bayer es bueno!*) o que las personas piensan que un medicamento más caro es mejor.

Pero el efecto real también puede ser modificado por diferentes factores que pueden representar errores o sesgos en el resultado final y que deben ser controlados en la investigación. Por ejemplo la farmacocinética y la farmacodinamia pueden alterarse por dietas u horarios de alimentación, por la actividad física y los hábitos del consumidor, por contaminantes ambientales o por trastornos fisiológicos, bioquímicos, inmunológicos o patológicos del sujeto investigado.

Es decir, actúan muchas variables sobre el efecto terapéutico y por lo tanto la única forma de investigar la efectividad del fármaco es siguiendo de manera estricta diseños epidemiológicos que respetando normas éticas de investigación (Declaración de Helsinki) permitan minimizar errores y sesgos generados tanto por el efecto real como por el efecto placebo.

ETAPAS DE LA INVESTIGACIÓN DE UN FÁRMACO

El orden estricto de una investigación farmacológica se resume en el siguiente cuadro.



La investigación surge de una observación que lleva a la búsqueda de un principio activo que debe ser evaluado en diferentes especies animales. Esta evaluación animal debe seguir un diseño epidemiológico: deben ser grupos homogéneos, seleccionados al azar y de manera ciega. Además se deben seguir normas de ética de investigación animal y el seguimiento debe hacerse por un periodo adecuado de tiempo de tal manera que se obtenga información sobre la seguridad del producto. En promedio la evaluación del principio activo *in vitro* y en especies animales dura entre uno y tres años.

Terminada esta etapa preclínica los resultados de investigación deben ser evaluados por entes estatales que autorizarán la investigación en humanos, en Colombia el INVIMA (Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos), en Estados Unidos la FDA

(Food and Drugs Administration). Esta evaluación dura en promedio un año y permite pasar a la etapa clínica donde se harán las tres fases clásicas de la investigación farmacológica: La fase 1 en voluntarios sanos pretende evaluar farmacocinética (absorción, distribución, excreción, biotransformación, almacenamiento), algunos efectos biológicos y obviamente seguridad.

En la fase 2 el medicamento se investiga en enfermos «sanos», con esto se quiere indicar que son enfermos que únicamente padecen la enfermedad en estudio. Esta fase permite evaluar si el fármaco es efectivo (eficacia) y si tiene ventajas ante los fármacos ya existentes (eficiencia).

En la fase 3 la investigación se extiende a todo tipo de sujeto con la enfermedad. En esta fase usualmente la investigación se realiza en varios centros y por ello son denominados estudios multicéntricos. Se evalúa de nuevo eficacia y eficiencia pero sobretodo seguridad.

Una vez ejecutadas estas tres fases de la etapa clínica las investigaciones son evaluadas por los organismos de control y se autoriza la comercialización del producto o etapa de mercadeo. Durante esta etapa de mercadeo se conservará la llamada vigilancia farmacológica, denominación derivada del concepto de vigilancia epidemiológica, que consiste en vigilar la aparición de nuevos efectos deseables e indeseables.

En algunas ocasiones, por la prioridad del uso del fármaco, se autoriza el uso amplio por fuera de investigación antes de formalizar la segunda evaluación gubernamental. Esto se ha visto especialmente en casos de nuevos medicamentos para tratamiento de cáncer o para el control del sida.

Es importante destacar, como puede verse en el cuadro, que desde la etapa pre-clínica los investigadores deben mantener una estrecha vigilancia de la toxicidad aguda y crónica así como de los efectos sobre poblaciones especiales como niños, ancianos y mujeres embarazadas.

Para cada etapa de las mencionadas se deben desarrollar diseños epidemiológicos adecuados que permitan dar confiabilidad a los resultados.

RECOLECCIÓN DE CASOS

- Son estudios que permiten recoger información sobre un efecto determinado de un fármaco.
- Es la relación simple o pormenorizada de las características interesantes observadas con el uso de un fármaco en los casos de una enfermedad o situación en una población seleccionada arbitrariamente.

- La mayoría de las veces es una casuística personal, institucional o regional.
- Usualmente no se compara nada, solo se informa.
- El valor como evidencia científica es pobre pero puede ser una observación que dé origen al diseño de una investigación más concluyente.

Ejemplo:

Existen inquietudes acerca de la posibilidad de que las personas que utilizan fenilpropanolamina (FPA) tengan mayor riesgo de hacer un accidente cerebro vascular (ACV). Este estudio revisó 1.000 historias clínicas de casos de ACV en tres hospitales de Cali en busca de alguna evidencia de esta hipótesis. Los resultados fueron:

Pacientes con ACV y antecedente de uso de FPA	
Hospital 1	170
Hospital 2	210
Hospital 3	124
Total	504

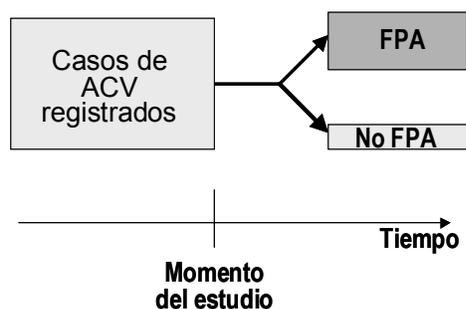
Fuente: Archivos de Historias Clínicas

Estos resultados no permiten sacar ninguna conclusión diferente a la de decir que es frecuente encontrar pacientes con ACV que hayan utilizado FPA pero no hay aspectos comparativos de importancia. La evidencia que se ofrece es muy pobre pero puede ser punto de partida para diseñar estudios que permitan evaluar la relación.

ESTUDIOS DE PREVALENCIA O TRANSVERSALES.

- Analizan datos en un momento determinado. El periodo de estudio por lo tanto es muy breve.
- Se toma una población con el problema y se le investiga si ha consumido o no el medicamento.
- Se planean para responder ¿Cuál es la situación en este momento?
- Conceden una ligera evidencia científica que genera una hipótesis para otros diseños epidemiológicos.

Si tenemos la inquietud de que FPA puede ser causa de ACV ¿cuál es la prevalencia del problema en este momento? Se busca una población con el problema en este momento y se le investiga si ha existido consumo del fármaco.



Los resultados serán de este tipo:

Casos de ACV en el Hospital Uno - Enero 2003			
Sala	FPA	No FPA	Total
Hombres	120	45	165
Mujeres	130	70	200
Total	250	115	365

Las conclusiones ya permiten mejores orientaciones, por ejemplo razón hombres/mujeres y prevalencia, datos que serán muy valiosos para calcular una muestra adecuada para un estudio experimental.

ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

Son especialmente útiles para correlacionar efectos indeseables y se han hecho múltiples investigaciones de este tipo en la historia de la farmacología.

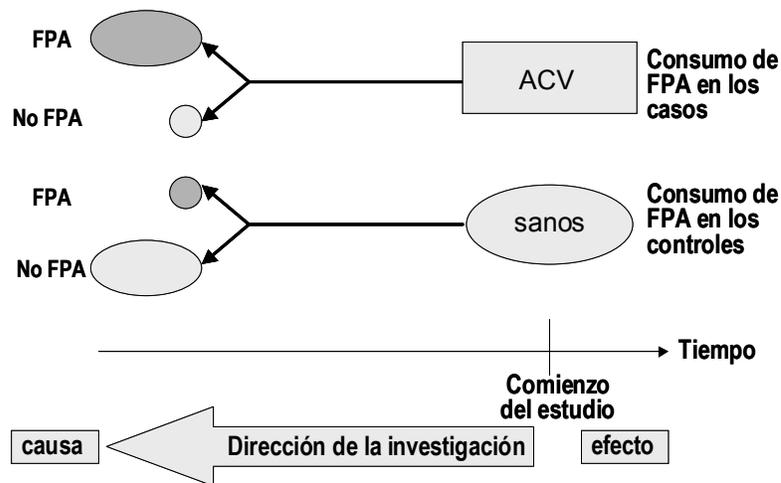
Por ejemplo el hallazgo de que la cimetidina podía causar ginecomastia fue confirmado de esta manera, se tomaron hombres con ginecomastia (casos) y un grupo similar de controles y se midió el antecedente de consumo previo de cimetidina.

En el caso de la FPA y su relación con ACV las primeras evidencias también surgieron de estudios de casos y controles:

- ¿Es más frecuente encontrar consumo de FPA entre los pacientes con ACV que entre personas que no tienen ACV?

- Se requiere medir la presencia de consumo de FPA en ambos grupos.
- Se parte de la selección de un grupo de enfermos (casos) y un grupo de sanos (controles) y el análisis va hacia el pasado para verificar el antecedente de consumo de FPA en cada grupo.
- Los grupos deben ser lo más homogéneos posibles. Lo ideal es que la única diferencia sea el factor causal en estudio.

El diseño se resume en el siguiente esquema:



ESTUDIOS DE COHORTES.

Son estudios especialmente útiles para corroborar la aparición de efectos indeseables pero eso los hace muy controvertidos por las implicaciones éticas que conlleva la observación de pacientes que consumen un fármaco del cual se sospecha un efecto indeseable, pero es posible realizarlos como seguimiento de efectos benéficos o cuando no existen alternativas para la terapia que se observa.

Por ejemplo, sería posible observar la relación entre un tratamiento para el sida y la mejora de la calidad del sueño.

O es posible observar durante años a pacientes en tratamiento antihipertensivo convencional (no experimental) y evaluar otros factores: apetito, función sexual, sueño, etc.

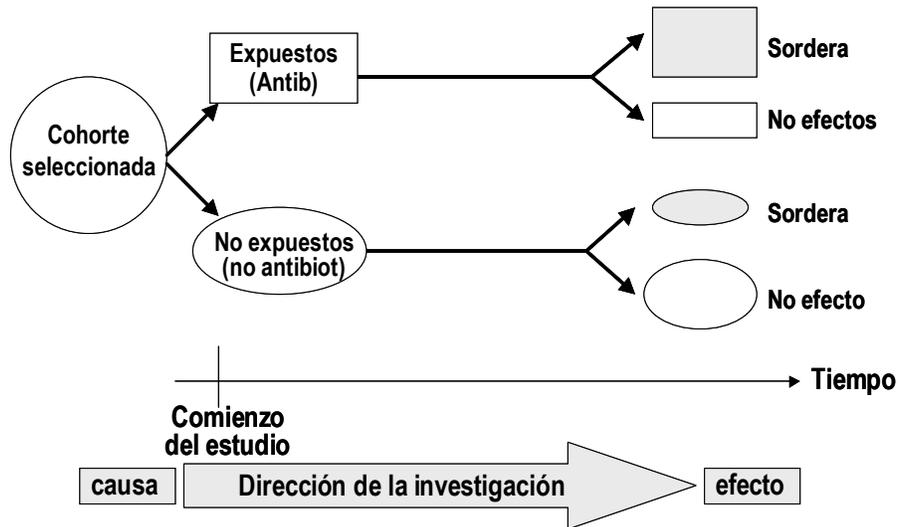
Ejemplo:

Se desea evaluar la pérdida de agudeza auditiva causada por el uso de aminoglucósidos en recién nacidos prematuros:

- Se trata de «seguir» recién nacidos que en algún momento recibieron aminoglucósidos y otros que no y observar si pierden agudeza auditiva a más temprana edad.
- Se pretende medir la aparición (incidencia) de pérdida auditiva en los dos grupos de niños.
- Se deben seleccionar los dos grupos (expuestos y no) e ir controlando la agudeza auditiva en un período de tiempo.
- Otros factores de riesgo deben ser similares en ambos grupos.

Este diseño no impide ofrecer tratamiento a aquellos bebés en los cuales se encuentre pérdida de la agudeza auditiva.

El diseño queda así:



ENSAYOS o EXPERIMENTOS CLÍNICOS (EC)

Son los estudios más importantes para definir la eficacia y la eficiencia de un fármaco.

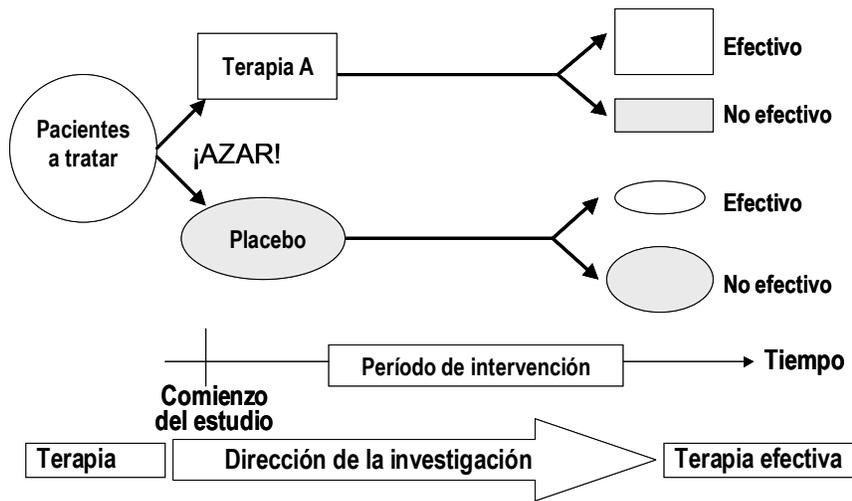
- En el ensayo clínico el fármaco en experimentación se compara con un placebo para medir su eficacia o con otro fármaco en uso para medir eficiencia.
- Las implicaciones éticas son de fundamental importancia y no se deben realizar sin consentimiento firmado de los sujetos experimentales.
- Deben minimizarse factores de confusión.
- Las terapias se asignan al azar y de manera ciega.

Básicamente se utilizan dos diseños:

- Con controles concurrentes independientes asignados al azar (estudios aleatorios o randomizados) y ciegos.
- Cruzados (autocontroles).

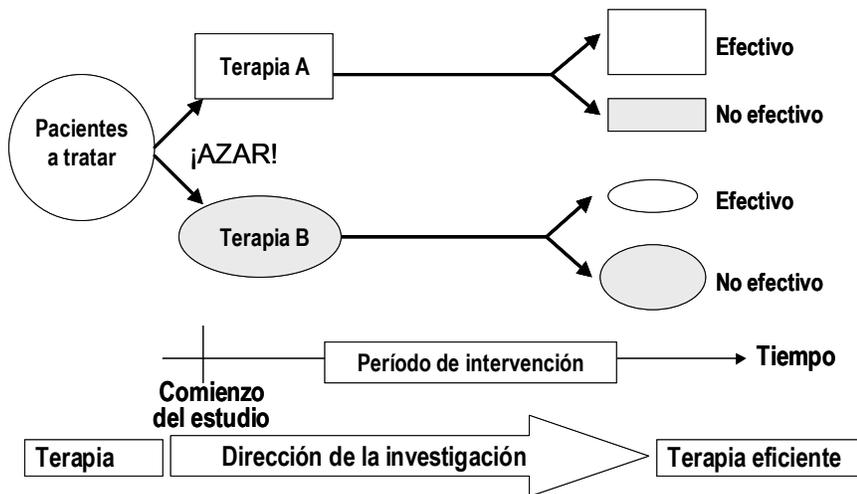
Diseño para un estudio de eficacia.

En este caso se compara el fármaco en estudio contra un placebo:



Diseño para un estudio de eficiencia

Es muy similar, pero en este caso la terapia en experimentación se prueba frente a una terapia existente, idealmente la mejor terapia existente.



Diseño secuencial

El diseño secuencial pretende alcanzar conclusiones rápidas de tal manera que los pacientes puedan beneficiarse del mejor tratamiento. Es especialmente útil cuando se están estudiando fármacos para enfermedades de elevada mortalidad (cáncer, sida, antrax, etc).

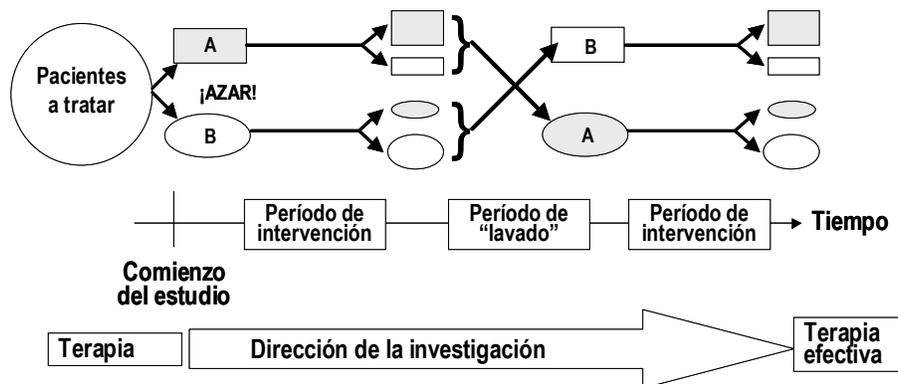
Es un ensayo clínico controlado que se diseña por parejas en la que cada sujeto recibe al azar y de manera ciega uno de los dos tratamientos, los resultados van siendo sometidos a un análisis estadístico especial que permite determinar en que momento hay suficiente evidencia para considerar a uno de los tratamientos como superior y generador de mayor sobrevida.

Diseño cruzado

Son ideales pero no siempre posibles en farmacología. Cada sujeto es su propio control. Pueden usarse cuando se investigan fármacos que se utilizan para tratamientos puntuales, por ejemplo evaluación de analgésicos.

Los diseños cruzados también se utilizan en estudios de biodisponibilidad.

Un ejemplo clásico de diseños cruzados son los realizados para ensayar fármacos en el tratamiento de la dismenorrea. Se selecciona un grupo de mujeres que en cada ciclo menstrual presenten el problema y se utilizan alternativamente los medicamentos en investigación:



El tiempo de lavado de cada fármaco se calcula de acuerdo a la vida media de cada fármaco, se acepta que debe ser mínimo de 5 veces la vida media.

ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA FARMACOLÓGICA

Con el auge de productos que contienen un mismo principio activo o productos «copia» o «*me too*» se ha hecho necesario establecer pautas de evaluación de equivalencia real entre ellos.

Esta equivalencia puede discriminarse en tres tipos:

Equivalencia química:

Se refiere a composición y características químicas. ¿El producto «copia» corresponde químicamente (analíticamente) al mismo principio activo? ¿Las características fisicoquímicas son equivalentes?

Los estudios de bioequivalencia química se realizan en el laboratorio, además de análisis químicos corrientes, usualmente se incluyen técnicas de cromatografía o de espectrofotometría.

Equivalencia biológica:

Es la verdadera biodisponibilidad y se refiere a la comparación del comportamiento dentro del organismo humano. Estos estudios comparan datos básicos de farmacocinética pretendiendo demostrar que los fármacos están «disponibles» para su acción en cantidades similares y por tiempo similar.

Se realizan suministrando, a personas sanas, cada uno de los fármacos en evaluación y midiendo diferentes variables farmacocinéticas de las cuales se han estandarizado las siguientes tres para el análisis:

- Concentración máxima (**C_{max}**),
- Tiempo al cual ocurre la concentración máxima (**T_{max}**)
- Área bajo la curva (**ABC**).

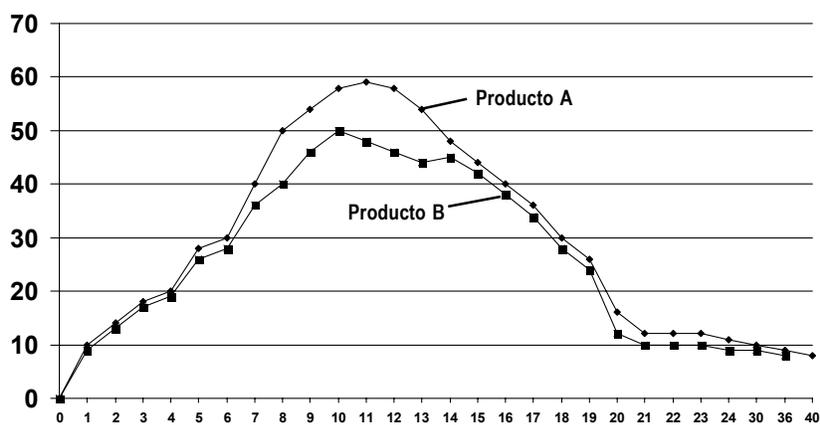
El diseño que se realiza es de tipo cruzado por lo cual cada caso es su propio control.

La siguiente información corresponde a un estudio hecho para comparar la biodisponibilidad de dos presentaciones comerciales de ciclosporina, el producto original (A) y una copia (B).

El estudio fue realizado en 30 sujetos divididos en dos grupos de 15 cada uno, en la primera sesión un grupo recibió una dosis de la ciclosporina A y el otro grupo la misma dosis de ciclosporina B. Se tomaron 12 muestras de sangre para análisis farmacocinético cada hora durante 48 horas, tiempo durante el cual los sujetos experimentales estuvieron sometidos a las mismas condiciones dietéticas y ambientales.

Catorce días después de la primera sesión se realizó una segunda evaluación en la cual se hizo el entrecruzamiento de los grupos y se conservaron las demás variables iguales.

La graficación de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina fue la siguiente:



Y el cálculo de los parámetros farmacocinéticos mostró:

Parametro*	Ciclosporina A (producto de referencia)	Ciclosporina B (producto copia)	Diferencia
Cmax (ng/ml)	2.090,94	1.898,00	9,2
Tmax (horas)	1,9	1,9	0
ABC (ng.hora/ml)	252.415,1	217.034,6	14
Vida media (horas)	8,85	8,98	-0,13
Volumen de distribución (l/kg)	1,68	1,70	-0,02
Constante de excreción (l/hora)	0,0783	0,0772	0,0011
Depuración (ml/min.kg)	9,06	9,05	0,01

La biodisponibilidad absoluta de un producto se define como el porcentaje de la ABC cuando se suministra el mismo producto por vía oral con respecto a la ABC cuando se suministra por vía endovenosa.

$$\text{Biodisponibilidad absoluta} = \frac{\text{ABC oral}}{\text{ABC endovenosa}} \times 100$$

En los estudios de biodisponibilidad comparativa entre dos productos de diferente marca los dos productos se suministran por la misma vía y se compara es la ABC del producto estándar o de referencia (el «original») contra la ABC del producto en evaluación (la «copia»). En este caso se habla de biodisponibilidad relativa y se compara así

$$\text{Biodisponibilidad relativa} = \frac{\text{ABC del producto en prueba}}{\text{ABC del producto de referencia}} \times 100$$

Para el estudio de ciclosporina la biodisponibilidad relativa fue de 86% con intervalos de confianza de 79-93% y un coeficiente de correlación de 0,83. Esto a grandes rasgos significa que el producto B en ensayo tiene una biodisponibilidad 14% menor a la del producto de referencia.

Los estándares de la farmacocinética consideran equivalentes biológicos dos fármacos que no difieren más del 20% en su ABC y en su Cmax por lo cual en este caso los productos podrían considerarse equivalentes desde el punto de vista farmacocinético.

Es importante tener en cuenta que la interpretación de estos estándares de farmacocinética dependerán de la estrechez de la ventana terapéutica del producto en ensayo, razón por lo cual la mejor evidencia la suministrarán los estudios clínicos.

Equivalencia clínica:

Busca comparar el efecto de cada uno de los fármacos en personas enfermas y es la equivalencia que da pautas definitivas para declarar similares dos productos.

Son típicos estudios de eficiencia farmacológica por lo cual el diseño más adecuado para investigarla es el ensayo clínico controlado realizado de manera aleatoria y multicéntrica.

Bibliografía

- Erill S. Estudios en farmacología clínica. Capítulo 5 de Métodos en Farmacología Clínica. Publicación OPS, Programa Paltex, 1992.
- Fluehler H. Grieve AP. Mandallaz D. Mau J. Moser HA. Bayesian Approach to bioequivalence assessment: An example. J Pharm Sci. 1983; 72:1178-1181.
- Laporte J. Problemas del ensayo clínico, Capítulo 13 de Bases Farmacológicas de la Terapéutica Medicamentosa. Salvat, 1978.
- Metzler C. Bioavailability. A problem in equivalence. Biometrics 1974; 30:309-317.
- Naranjo C. Busto U. Desarrollo de medicamentos nuevos y regulaciones sobre medicamentos. Capítulo 1 de Métodos en Farmacología Clínica. Publicación OPS, Programa Paltex, 1992.
- Naranjo C. Busto U. Metodología de ensayos clínicos controlados. Capítulo 4 de Métodos en Farmacología Clínica. Publicación OPS, Programa Paltex, 1992.
- Naranjo C. Busto U. Métodos de ensayos clínicos de medicamentos. Capítulo 2 de Métodos en Farmacología Clínica. Publicación OPS, Programa Paltex, 1992.
- Steinijans EW. Sauter R. Jonkman JH. Schulz HU. Striker H. Blume H. Bioequivalence studies: single vs multiple dose. Clin Pharmacol Ther Toxicol 1992; 30 Supp 1:S31-36.
- Steinijans EW. Schulz HU. Bioequivalence assessment: Methods and applications. Clin Pharmacol Ther Toxicol 1992; 30 Supp 1:S61-68.
- Torres C. Rubiano J. Caicedo LA. Carvajal R. Bioequivalencia de dos presentaciones comerciales de ciclosporina oral. Anuario de Investigaciones 2000, Escuela de Medicina, U. del Valle. 72-78.
- Westlake W. Symmetrical confidence intervals in analysis of comparative bioavailability trials. J Pharm Sci. 1972; 61:1340-1341.