

# BASES CIENTÍFICAS PARA EL DESARROLLO Y LA UTILIZACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

Dr. C. Marlene García Orihuela  
2024

# Introducción de un medicamento en la práctica clínica

- Requisitos nacionales e internacionales.
- Garantizar el efecto y la seguridad del fármaco.
- Proceso largo (10 a 15 años).
- Muy costoso ( + de 300, 000000 dólares).

# Proceso de desarrollo de un nuevo fármaco

- Estudios preclínicos: utiliza animales de experimentación u otro sistema biológico y determinan acciones farmacológicas, toxicidades y aspectos farmacocinéticos. Caracteriza a la sustancia antes de su uso en el ser humano.
- Ensayo clínico: se realiza en humanos y consta de Fase I, II, III.
- Fase IV: ensayo clínico, EUM, farmacovigilancia).

# Estudios farmacológicos preclínicos

- Tamizaje: Búsqueda de acción farmacológica. Es una técnica cualitativa.
- Dirigido: pesquisa una acción determinada (acción hipoglicemiante o hipotensora).
- Ciegas: pesquisa múltiples activ. biológicas.
- Bioensayo: Valora efecto y la potencia de una sustancia. Es una técnica cuantitativa.

# Curvas dosis-respuesta (Curva D-R)

- Cuantifica el efecto de una determinada dosis y la magnitud de la actividad de la sustancia para una dosis dada.
- Una sustancia tendrá tantas curvas como efectos a investigar.
  - Pendiente: unión al receptor.
  - Potencia: dosis requerida para producir un efecto, un fármaco será más potente cuando produce igual o mayor efecto que otro con menor dosis (ASA/morfina).
  - Eficacia: capacidad para producir el efecto máximo (+ eficaz, cuanto + magnitud del efecto, independiente de la dosis). La eficacia máxima se limita por las RAM (furosemida/tiacidas).
  - Variabilidad biológica: diferencias en la magnitud de respuesta con iguales dosis a individuos diferentes o a un mismo individuo en momentos diferentes. Igual dosis en la población y diferente magnitud de respuesta ya sea intraindividual o interindividual (teofilina, digitálicos, anticonvulsivos).

# Curva Dosis - Respuesta

Magnitud  
respuesta

X

Variabilidad biológica

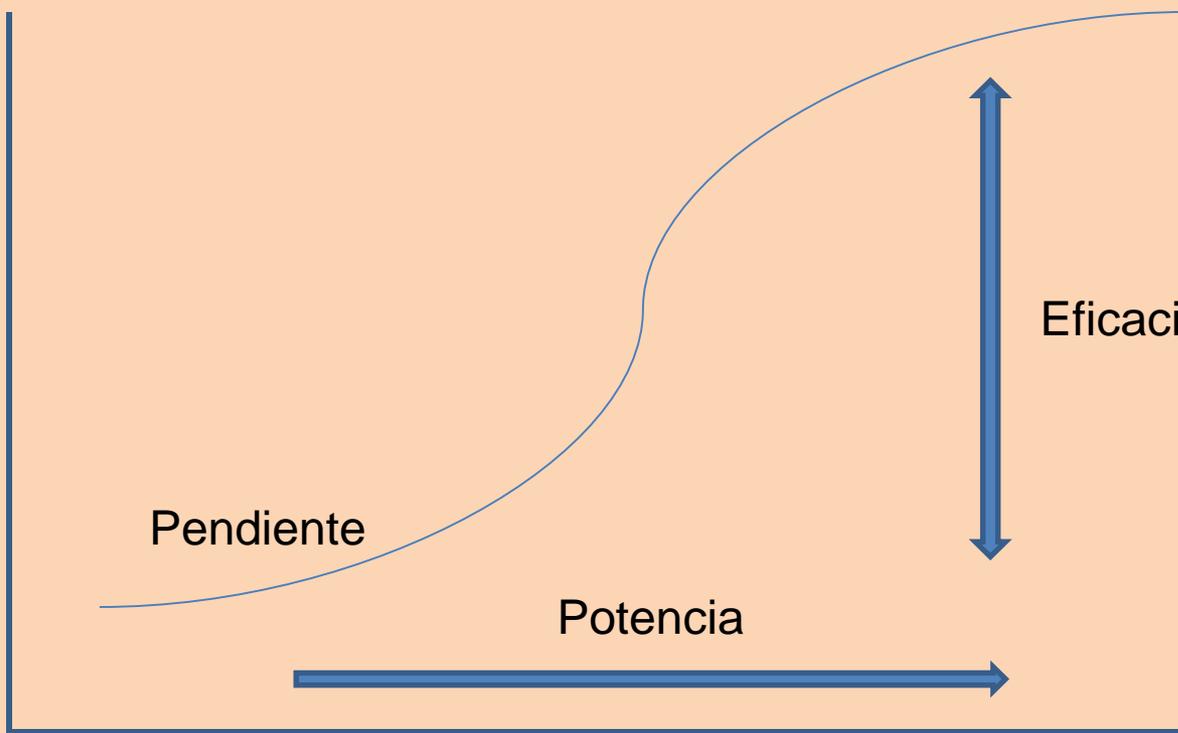
Pendiente

Eficacia

Potencia

Y

Log dosis



# Limitaciones de la Curva Dosis- Respuesta

- Variab. biológica: Necesidad de hacer Curvas D-R de frecuencia acumulada: cuál es la dosis efectiva que al ser administrada a la mayoría de los individuos, obtenga igual magnitud de efecto.
- La eficacia se limita por las RAM.

# Determinación de la dosis terapéutica

- DE: produce una magnitud de respuesta cualquiera del efecto considerado.
- DU: dosis mínima que produce el efecto estudiado.
- DMx: mayor dosis que puede ser tolerada sin la aparición de RAM.
- DE<sub>50</sub>: el 50% de los individuos presentan el efecto deseado.
- DT<sub>50</sub> : el 50% de los individuos presentan un efecto tóxico específico.
- DL<sub>50</sub> : cuando el efecto tóxico es la muerte en el 50% de los individuos.

# Índice terapéutico o margen de seguridad

- $$IT = \frac{DL_{50}}{DE_{50}}$$

- Para que el fármacos sea seguro su IT debe ser mayor de 10.
- A mayor IT más seguro es el fármaco.

# Importancia de las Curvas D-R

- Permite tomar decisiones terapéuticas.
- Alerta sobre la variabilidad potencial entre individuos.
- Ofrece información sobre potencia y eficacia máxima.

# Estudios toxicológicos preclínicos

(Tabla 2.1 pág 14)

Todos los fármacos tienen potencial para producir toxicidades.

- Agudos: Aplicación de dosis única a intervalos repetidos en un lapso de 24-48 h. Determina  $DL_{50}$  (mortalidad a corto plazo). Tres especies, una no roedora, más de una vía de administración.

- Subagudos y crónicos: administración diaria del fármaco varios días o hasta varios años (3m y 6m a 2 años), determina efectos tóxicos acumulativos (Rx, ECG, glicemia, orina, hemoglobina, biopsias). No menos de 2 especies, una no roedora, vía de administración oral u otra, tres niveles de dosis como mínimo.

# Estudios especiales

- Reproducción: teratogenicidad, fertilidad, estudios multigeneracionales (efectos adversos en la descendencia).
- Carcinogénicos: en dos especies y duran hasta 2 años, detectan alteraciones hematológicas e histológicas.
- Mutagénicos o de genotoxicidad: vigilan la estabilidad genética en modelos in vitro bajo un determinado fármaco.

# Limitaciones de los estudios toxicológicos preclínicos

- Las diferencias entre especies, limita extrapolar resultados.
- No se puede extrapolar la DE ni la DT.
- No detecta las RAM con baja incidencia de aparición.
- Existen toxicidades no relacionadas con la dosis (hipersensibilidad e idiosincracia).
- Representa un riesgo potencial a valorar cuidadosamente.
- Pero se realizan sobre una base legal, ética y científica que permite probarlos en el hombre.

# Estudios clínicos

(Cap. 5 pág 44-54. Tabla pág 53)

- Tienen como modelo experimental el ensayo clínico (experimento en humanos). Determinan eficacia, seguridad y farmacocinética.
- Antes de un EC fase I, la unidad reguladora del país (CENCEC) da su valoración según los resultados de la etapa preclínica.
- Ensayos clínicos fase I, II, III y IV.
- El resultado de una fase determina para poder pasar a otra.

# Objetivos de las fases del EC

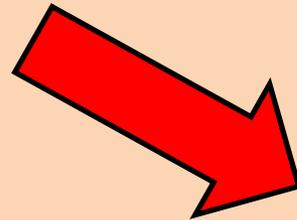
- Fase I: Seguridad del fármaco.
- Fase IIa: Evalúa el efecto terapéutico.
- Fase IIb: Explora la eficacia.
- Fase III: Confirma eficacia.
- **Eficacia**: capacidad del fármaco de producir un resultado beneficioso en las condiciones ideales de investigación.
- Fase IV: Verdadera relación beneficio/riesgo del medicamento pues se lleva a cabo en las condiciones de la práctica clínica habitual. Su objetivo es determinar la Efectividad del fármaco.
- **Efectividad**: capacidad del fármaco de producir un resultado beneficioso en condiciones heterogéneas de la práctica clínica habitual. Es la eficacia intrínseca + práctica clínica habitual.

# Farmacoepidemiología

- Estudia el impacto de los fármacos en las poblaciones humanas, sus efectos beneficiosos y perjudiciales.
- Su objetivo es alcanzar un uso racional de medicamentos (mejor efecto, menor número de fármacos, período más corto posible y a un costo razonable).
- Evitar prescripciones inadecuadas (anti H<sub>1</sub> en el asma, antibióticos en el catarro, etc).
- Fármacos me too (yo también), asociaciones en dosis fijas (anticatarrales). Negocio de transnacionales.
- Cuba: accesibilidad, equidad de medicamentos esenciales. Cuadro Básico de Medicamentos.

# Criterios de selección de un fármaco

1. Eficacia.
2. Seguridad.
3. Conveniencia.
4. Costo.



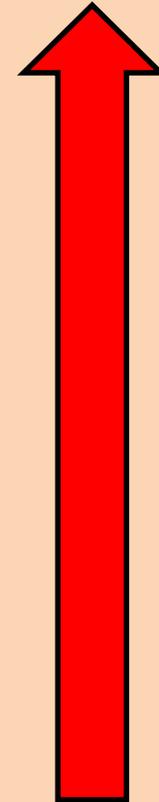
**Prioridad en el orden de selección**



**Prescripción  
Racional**

# Estudios clínico-epidemiológicos

- Metaanálisis.
- Ensayos clínicos.
- Cohorte.
- Caso control.
- Estudios transversales.
- Serie de casos.
- Caso clínico.



# Principales actividades de la Farmacoepidemiología

- Determinar la efectividad.
- Interacciones medicamentosas.
- Ajustar rangos de dosis.
- Eficacia de nuevas indicaciones.
- Seguridad del medicamento a largo plazo.
- Fármacovigilancia.
- EUM: permiten el uso racional, detectan consecuencias médicas, económicas y sociales, evalúan programas de intervención y modifican favorablemente los hábitos de prescripción.

# Tipos de EUM

- Estudios de consumo: qué medicamentos se utilizan y en qué cuantía (Dosis Diaria Definida “DDD”/1000 habitantes).
- Estudios de prescripción-indicación: identifican las indicaciones en las que se utiliza un determinado fármaco.
- Estudios de indicación-prescripción: caracterizan el fármaco en una determinada indicación.
- Estudios sobre esquema terapéutico: determina la dosis, niveles plasmáticos, duración del tto y cumplimiento.
- Estudios sobre hábitos de prescripción: caracterizan a prescriptores y pacientes.
- Estudios de consecuencias prácticas: describe beneficios, RAM y costos.
- Estudios de intervención: se basan en un programa de intervención.

# BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

Farmacología General

Cap. 2

Pág 9 -21