**Guía de Estudio Independiente**

Estimado estudiante:

En tus manos ponemos este instrumento de trabajo que tiene como objetivo fundamental orientar las diferentes tareas que son necesarias para realizar un estudio eficaz que te permitan lograr el dominio de los conocimientos y habilidades de la asignatura Farmacología I, imprescindibles para el mejor desempeño de tu labor profesional como futuro médico.

**Tema 2.** Bases científicas que regulan el estudio y posterior utilización de una sustancia como medicamento.

**Objetivos**

- Aplicar los principios y métodos que regulan el estudio y posterior utilización de un medicamento a criticar la información que se brinda sobre estos en la literatura médica.

- Valorar el cumplimiento de los principios de la ética médica, el diseño y los resultados de diferentes tipos de ensayos clínicos.

**Sumario:** Seminario de Ensayos Clínicos

**Orientaciones para el estudio independiente del estudiante**: Desarrollo y evaluación de un nuevo medicamento. Concepto de ensayos clínicos fase I, II, III, IV. Normas éticas y legales de la prescripción de un medicamento.

El desarrollo de un nuevo medicamento es un proceso largo y laborioso, que debe cumplir con una serie de pasos y de requisitos establecidos por las autoridades reguladoras, amparadas en guías éticas internacionales que regulan la investigación biomédica, con el fin de asegurarse que cualquier nuevo medicamento que se desarrolle y que esté disponible para ser usado en los seres humanos tenga un adecuado perfil en cuanto a su eficacia y a su seguridad.

El proceso que se sigue comprende una serie de pasos, en los que gradualmente se van evaluando las características y las propiedades de los compuestos, iniciando en el laboratorio de síntesis de productos químicos hasta terminar con observaciones de varios miles de pacientes en centros clínicos hospitalarios en varios países, y pasando antes por estudios experimentales en cultivos celulares y en animales, con una duración total aproximada de 12 años y un costo de varios cientos de millones de dólares. Se trata por lo tanto de un proceso multidisciplinario, en el que intervienen profesionales especializados en distintas áreas.

En términos generales, el proceso de desarrollo de un nuevo medicamento se divide en dos grandes áreas: los estudios preclínicos y los estudios clínicos. La diferencia básica entre ellos es que en los estudios clínicos se evalúan los efectos del compuesto en los seres humanos. Estos estudios clínicos se denominan ensayos clínicos controlados, e implican cumplir estrictamente una serie de normativas éticas y científicas establecidas en un documento conocido como “Guía para la Buena Práctica Clínica” elaborado por representantes de diferentes países.

De esta forma se pretende eliminar los posibles factores que puedan incidir en la obtención y en la cuantificación de los datos experimentales, y que logren, por lo tanto, alterar la interpretación de los resultados y las conclusiones del estudio.

Todas las fases de investigación clínica deben realizarse bajo los postulados de la Declaración de Helsinki y de las Guías Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en seres humanos, que incluyen, entre otras cosas, la integración de un Comité Ético Científico Independiente, encargado de velar por la seguridad de los participantes y por los principios éticos de la investigación.

Existe consenso en que la calidad metodológica de los Ensayos clínicos (EC) consiste precisamente en la observación de los principios que le son propios (objetividad de la observación, comparación concurrente, enmascaramiento, aleatorización). En función de esto se han diseñado múltiples escalas para evaluar la calidad de los EC, siendo una de las más utilizada la escala de JADAT. Este cuestionario da una puntuación en una escala que va de 0 a 5 puntos, de manera que a mayor puntuación mejor calidad metodológica tiene el ensayo clínico.

**ESCALA DE JADAT modificada**

|  |  |
| --- | --- |
| **CRITERIOS** | **Puntuación** |
| ¿Se describe el estudio como aleatorizado? | **Si=1**  **No=0** |
| ¿Se describe el estudio como doble ciego? |
| ¿Las variables utilizadas pueden considerarse “duras”? |
| ¿Existe grupo control? |
| ¿Se describen las intervenciones con detalles suficientes para permitir la replicación? |
| **<3= Baja calidad| 3 = Calidad media| 4= Calidad alta |5=Calidad Muy alta** | |

**BIBLIOGRAFÍA**

* Conferencia
* Farmacología general (Morón-Levy) cap. 5 Fundamentos de los ensayos clínicos pag 44

Las bases farmacológicas de la terapéutica (Goodman y Gilman. 13ava edición en español, 2019). Cap 1 “La invención de fármacos y la industria farmacéutica” pag 3-12

**TAREAS**

**Preguntas de autoevaluación:**

1. Señale verdadero (V) o falso (F):

\_\_ Un ensayo clínico a simple ciego es aquella técnica de investigación en la que tanto los pacientes como los investigadores desconocen el tratamiento que corresponde a cada individuo.

\_\_ La fase I del ensayo clínico dura entre 8 y 9 meses aproximadamente.

\_\_ La asignación aleatoria de los tratamientos asegura que los grupos sean comparables en todas las características excepto en la intervención recibida.

\_\_ Se conoce como regresión a la media la tendencia de los pacientes evaluados a dar una respuesta acorde con lo que ellos esperan o de ellos se espera.

\_\_ Un placebo es un preparado con sustancias farmacológicamente activas, pero de apariencia y otras características organolépticas diferente que el preparado de experimentación.

2. Señale verdadero (V) o falso (F):

1. Se conoce como \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ el fenómeno en que los pacientes seleccionados por presentar un valor extremo de una distribución tenderán, por término medio, a presentar valores menos extremos en mediciones subsiguientes.
2. La fase \_\_\_\_\_\_\_\_ del ensayo clínico se realiza en voluntarios sanos y constituye la primera administración de un medicamento al ser humano.
3. El término \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ se utiliza para señalar la importancia de los efectos nocivos del placebo.
4. Los ensayos \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ son aquellos que se realizan en un solo centro asistencial o de investigación.
5. Los estudios de efectividad y seguridad en grupos especiales y en condiciones reales de la práctica clínica se realizan en la Fase \_\_\_\_\_\_ del ensayo clínico.

3. De Acuerdo a sus conocimientos sobre **Ensayos clínicos**, analice las siguientes situaciones y responda las preguntas en cada caso.

**SITUACIONES PROBLEMAS**

**SITUACIÓN 1**

**TOSEKURA** (Clínica japonesa)

Se quiere probar que el medicamento ***Notaebrio***, en el mercado desde hace 15 años, utilizado para el tratamiento del alcoholismo por vía oral en forma de tabletas revestidas, es útil también para tratar la hipercolesterolemia, pues inhibe en alguna medida la HMG-coa reductasa, enzima involucrada en el metabolismo del colesterol, y principal blanco de acción de las estatinas. Se medirá colesterol total, LDL-colesterol, y HDL-colesterol en los 16000 pacientes seleccionados. El ***Notaebrio*** se administrará en forma de gotas sublinguales, además de en su forma tradicional (tabletas). Se pretende así mismo, evaluar su utilidad en pacientes de edad avanzada (más de 65 años) y en niños mayores de 12 años con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar, por lo que en el estudio participarán pacientes entre 13 y 90 años, escogidos mediante aleatorización simple mediante una tabla de números aleatorios y estratificados en seis grupos:

Grupo I: pacientes entre 13 y 40 años (Se les administrará el fármaco en gotas sublinguales)

Grupo II: pacientes entre 13 y 40 años (Se les administrará atorvastatina)

Grupo III: Pacientes entre 41 y 65 años (Se les administrará el fármaco en tabletas)

Grupo IV: Pacientes entre 41 y 65 años (Se les administrará atorvastatina)

Grupo V: Pacientes entre 66 y 90 años (Se les administrará el fármaco en gotas sublinguales)

Grupo VI: Pacientes entre 66 y 90 años (Se les administrará atorvastatina)

Se vigilarán especialmente la función hepática y la aparición de dolores musculares u otro síntoma de miositis, efectos adversos comunes de las estatinas. Tanto los participantes del estudio como los investigadores desconocerán el tratamiento que le fue asignado a cada grupo.

**Diga:**

* Fase de ensayo clínico y características
* ¿Qué pilares básicos de los ensayos clínicos están presentes? Fundamente
* ¿Cómo evaluaría el ensayo según la escala de JADAT modificada?

:::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::

**SITUACIÓN 2**

**Lememorie** (Clínica francesa)

Se hará un ensayo clínico con el fármaco ***Meacordé*** para evaluar el grado de beneficio en el tratamiento del deterioro cognitivo leve, etapa que precede a la demencia de Alzheimer. Se asignará el tratamiento por el método de aleatorización por bloques balanceados usando una tabla de números aleatorios y se comparará con un placebo. ***Meacordé*** se administrará en dosis única de 40 mg, en dos dosis de 20 mg, y en 3 dosis de 10 mg, explorándose la farmacocinética en todos los casos. La eficacia se evaluará través de la aplicación de Test de memoria específicos para esta enfermedad (Miniexamen del estado mental, Escala de Deterioro Global y ADAS cognitivo), la realización de SPECT (tomografía simple por emisión de positrones, para medir perfusión cerebral) y RMN (resonancia magnética nuclear, para medir grado de atrofia cerebral). Como mecanismo fundamental de acción de ***Meacordé*** se invoca la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa, pero se cree que además posee efecto antioxidante, por lo que se medirán los niveles de catalasa, SOD (superóxido dismutasa) y colinesterasa al inicio, a las 12 semanas y a las 24 semanas de tratamiento. Se vigilará estrechamente la función hepática teniendo en cuenta que fármacos del mismo grupo como el ***Tacrine***, han sido retirados del mercado por provocar insuficiencia hepática. Ni los participantes ni los investigadores conocerán los tratamientos asignados en cada caso.

**Diga:**

* Fase de ensayo clínico y características
* ¿Qué pilares básicos de los ensayos clínicos están presentes? Fundamente
* ¿Cómo evaluaría el ensayo según la escala de JADAT modificada?

:::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::

**SITUACIÓN 3**

**Deepbreath** (Hospital\_Gran Bretaña), **ALVEOLI** (Clínica italiana) y **SINAHOGO** (Hospital Coreano)

Se quiere confirmar la eficacia del fármaco ***Conaire***para el tratamiento de mantenimiento del asma bronquial en pacientes adultos clasificados como severos persistentes, se administrará en forma de aerosol dos veces al día y en jarabe tres veces al día a 2500 pacientes durante 2 años. Se comparará con fluticasona inhalada. Algunos de estos pacientes son, además de asmáticos, hipertensos y otros diabéticos, por lo que llevan tratamiento concomitante para estas enfermedades. Algunos son fumadores y otros no. Como el fármaco contiene una catecolamina entre sus principios activos, se quiere conocer la seguridad a largo plazo sobre el sistema cardiovascular.

**Diga:**

* Fase de ensayo clínico y características
* ¿Qué pilares básicos de los ensayos clínicos están presentes? Fundamente
* ¿Cómo evaluaría el ensayo según la escala de JADAT modificada?

:::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::

**SITUACIÓN 4**

**DASLINFO** (Clínica alemana)

Se quiere estudiar el efecto del nuevo fármaco ***Aidstop***, antirretroviral cuyo mecanismo de acción se basa en inhibir la fusión del VIH con la proteína CD4, impidiendo de esta forma la entrada del virus del SIDA a la célula. El fármaco se administrará en dos dosis: 250 mg c/12 h y 500 mg c/12h a 80 pacientes VIH positivos durante 9 meses. Se medirá la carga viral y el conteo de linfocitos T CD4. Se vigilará la aparición de toxicidad hematológica o de otro tipo.

**Diga:**

* Fase de ensayo clínico y características
* ¿Qué pilares básicos de los ensayos clínicos están presentes? Fundamente
* ¿Cómo evaluaría el ensayo según la escala de JADAT modificada?

**Nota:** Se entiende por éxito del tratamiento la disminución de la carga viral a menos de 50 copias/ml y por fallo el incremento a más de 5000 copias/ml

Se entiende por éxito del tratamiento el aumento por encima de 200 o 500 celulas/μL de CD4. Y por falla la ausencia de un aumento o una disminución de la cuenta de las células CD4.