

I

LA EVALUACION DE LOS EFECTOS DE LOS MEDICAMENTOS

Desde mediados de los años cuarenta la práctica médica ha cambiado radicalmente. Se han introducido en terapéutica numerosos antibióticos, fármacos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, digestivas, neurológicas, neoplásicas, psiquiátricas, respiratorias, cutáneas, etc., y para el tratamiento de síntomas comunes, como analgésicos, antihistamínicos, etc. Se trata de productos que, a diferencia de la mayoría de los remedios disponibles en el primer tercio del siglo, son capaces de alterar profundamente mecanismos fisiológicos específicos, mejorar síntomas y modificar favorablemente el curso de numerosas enfermedades.¹

Así pues, en menos de cincuenta años se ha pasado de disponer apenas de una docena de medicamentos activos, al uso de miles de entidades quimicofarmacéuticas distintas con finalidad terapéutica. Por otra parte, la cuantía del consumo de medicamentos crece vertiginosamente, más que otros gastos sanitarios y varias veces más que el producto nacional bruto de muchos países. Este crecimiento se debe en parte a la cobertura farmacéutica de sistemas de seguridad social, y en parte al consumo del sector privado. De este modo, se prevé que en el período 1997-2004 el consumo farmacéutico mundial habrá crecido un 64%, de 308.000 a 506.000 millones de dólares.²

La llamada explosión farmacológica posterior a la Segunda Guerra Mundial dio lugar, en los años sesenta a noventa, a grandes avances en el

tratamiento de enfermedades que antes eran inexorablemente mortales o incapacitantes. Este fenómeno de renovación tecnológica no se ha limitado a la terapéutica farmacológica, sino que ha abarcado también otros campos de la medicina, por ejemplo el del diagnóstico. Naturalmente, este progreso se ha acompañado de accidentes, como la epidemia de focomelia atribuida a la talidomida que se registró en Europa y en otras regiones a principios de los sesenta. Desde entonces, la preocupación por la seguridad de los medicamentos ha contribuido al desarrollo y aplicación de métodos clínicos y epidemiológicos para evaluar los beneficios y los riesgos potenciales de cualquier tipo de intervención terapéutica, ya sea farmacológica o no.³

En los últimos años asistimos a cambios profundos en el desarrollo de nuevos fármacos. Los avances en inmunología y biotecnología genética ya han permitido introducir en terapéutica una serie de anticuerpos monoclonales, oligonucleótidos, y enzimas que posiblemente modifiquen el pronóstico a largo plazo de una amplia variedad de enfermedades. Se comienzan a desarrollar modalidades de terapia génica; la secuenciación del genoma humano puede revolucionar la práctica terapéutica. Estos avances plantean inevitables incertidumbres sobre eficacia y seguridad, al igual que con los fármacos "convencionales", así como nuevos retos e interrogantes. Éstos derivan no sólo de la naturaleza de la investigación que los produce (que ya no es tan farmacológica en sentido estricto), sino también de los elementos que configuran la revolución tecnológica que estamos viviendo, como los avances en telemática, la consiguiente difusión masiva de información (no siempre fiable ni relevante), la implicación más activa de los usuarios (los cuales tienen mayor acceso a una información que antes les estaba prácticamente vedada), la crisis de la medicina paternalista, y la globalización y el nuevo escenario industrial y de crisis del estado de bienestar a que da lugar.⁴ Véanse en el Glosario *ADN recombinante, Anticuerpo monoclonal, Biotecnología, Genoma, Ingeniería genética, Oligonucleótidos antisentido y Terapia génica.*

El impacto del uso de medicamentos sobre los indicadores de salud

En la figura 1 se representa la evolución de la mortalidad por tuberculosis en Inglaterra y Gales entre 1900 y 1970. Se indican además las fechas de introducción en terapéutica de la estreptomina y la isoniacida, los dos primeros antituberculosos con eficacia demostrada. Obsérvese que la disponibilidad de estos dos quimioterápicos no modificó aparentemente la pendiente de la caída de las cifras de mortalidad. Obsérvese también que la mayor parte de la reducción de la mortalidad por tuberculosis durante este siglo se había producido antes, y no después, de la introducción en terapéutica de los fármacos antituberculosos. Hay otra característica de la figura 1 que también llama la atención: la caída de la mortalidad por tuberculosis se vio interrump-

pida en dos ocasiones, precisamente en los períodos de las dos guerras mundiales. Este ejemplo nos recuerda que los principales determinantes de la mortalidad por tuberculosis (¿sólo por tuberculosis?) no radican en la disponibilidad de fármacos eficaces, sino en las condiciones de vida, y que, a medida que éstas mejoran, disminuye la mortalidad por esta enfermedad. Otra posible interpretación es que la mortalidad por tuberculosis no constituye un indicador adecuado para medir los efectos de los fármacos antituberculosos con estadísticas generales de mortalidad, porque éstas no informan sobre el número de casos incidentes de cada enfermedad, y por lo tanto no reflejan las modificaciones del pronóstico.⁵

En cualquier caso, dado que hay otros factores que son potentes determinantes del estado de salud (tales como dieta, otras condiciones materiales de vida, clima, ambiente), los efectos de los medicamentos no se reflejan de manera evidente sobre indicadores generales como la tasa de mortalidad o la esperanza de vida. Es necesario por lo tanto concebir y diseñar otros métodos para evaluar los efectos del uso de medicamentos.

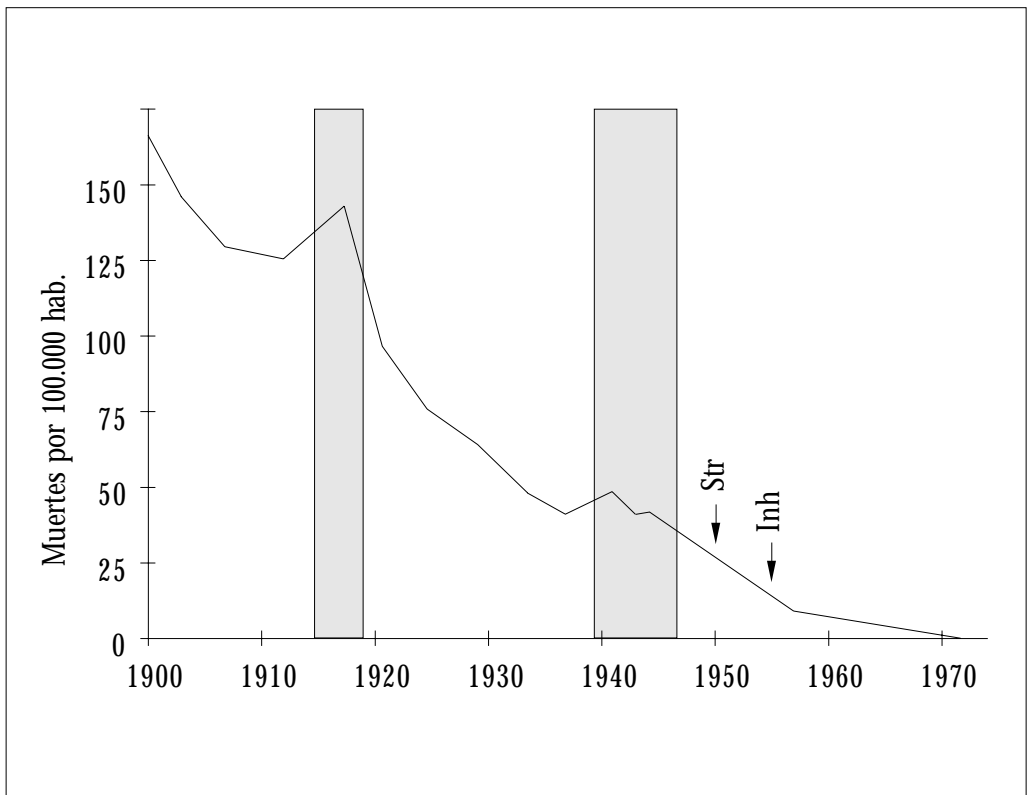


Figura 1. Mortalidad por tuberculosis en Inglaterra y Gales entre 1900 y 1970. *str* e *inh* indican las fechas de introducción en terapéutica de la estreptomicina y la isoniacida, respectivamente.

Variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos

La teoría biológica y la práctica clínica muestran que no hay dos seres exactamente iguales. Análogamente, en farmacología básica, con el uso de modelos experimentales se puede comprobar variabilidad cuantitativa (de la intensidad) de la respuesta, tras la adición o la administración de dosis o concentraciones iguales de un fármaco determinado.

En terapéutica también es frecuente que, tras la administración de una misma dosis "habitual" de un medicamento, algunos pacientes presenten la respuesta esperada, otros respondan de manera excesiva, y otros muestren una respuesta farmacológica insuficiente o incluso nula. Así por ejemplo, tras cuatro o cinco días de tratamiento con una dosis "inicial" de un anticoagulante oral, una proporción de los pacientes presenta un alargamiento del tiempo de protrombina dentro de los límites deseados, otra por debajo (con lo que estarán en riesgo de tromboembolismo) y otra por encima (con el consiguiente riesgo de hemorragia); dado que estos fármacos tienen un margen terapéutico estrecho (es decir, dado que existe poca diferencia entre las concentraciones plasmáticas que dan lugar a un efecto terapéutico y las que producen toxicidad), será necesario "individualizar" su dosificación sobre la base de los resultados de las sucesivas determinaciones del tiempo de protrombina, que además deberán ser relativamente frecuentes.

En los años sesenta y setenta los trabajos pioneros de la farmacología clínica demostraron que los principales determinantes de la variabilidad inter e intraindividual en la respuesta a los fármacos son de tipo farmacocinético, es decir, debidos a diferencias en la absorción, la distribución, la metabolización o la excreción.

La absorción oral puede variar (en velocidad o en cuantía) por diferencias en las características biofarmacéuticas del medicamento, por alteraciones de la velocidad del vaciado gástrico y del tránsito intestinal, por interacción con otros medicamentos administrados simultáneamente y que la interfieran, o bien por alteraciones patológicas (por ej., colestasis, que dificulta la absorción de los fármacos y vitaminas muy liposolubles). La absorción tras administración por vía transdérmica, inhalatoria e intranasal también es objeto de amplia variabilidad inter e intraindividual; las vías subcutánea e intramuscular también dan lugar a variabilidad, aunque generalmente no tanta.

En caso de administración de dosis repetidas, la variabilidad en la velocidad de la metabolización hepática y extrahepática de los fármacos también puede determinar concentraciones plasmáticas e hísticas más o menos elevadas, que a su vez determinarán mayor o menor intensidad y duración del efecto farmacológico. La capacidad de los sistemas enzimáticos microsomales para metabolizar medicamentos puede variar ampliamente, como consecuencia de fenómenos de inducción y de inhibición enzimática; la primera puede ser consecuente a la exposición a toxinas ambientales (humo de tabaco, insecticidas, toxinas industriales como la dioxina,

etc.). Algunos alimentos (por ej., zumo de pomelo) pueden actuar como potentes inhibidores de la metabolización hepática de fármacos.

Asimismo, puede registrarse amplia variabilidad en la distribución de los fármacos, que a menudo es consecuencia de diferencias en la proporción fijada a las proteínas plasmáticas, sobre todo en caso de hipoalbuminemia, y que también puede ser consecuencia de alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico o de interacciones por desplazamiento de la fijación a proteínas plasmáticas.

Los procesos de excreción renal y por otras vías también muestran variabilidad intra e interindividual. En recién nacidos, pacientes de edad avanzada, y en los que padecen insuficiencia renal, la excreción renal de los fármacos (o de sus metabolitos) habitualmente eliminados por esta vía puede ser limitada, lo que eventualmente origina acumulación si se administran dosis repetidas.

La presencia de enfermedades concomitantes, como insuficiencia renal, hepatopatía avanzada, insuficiencia cardíaca, diversas endocrinopatías, trastornos hidroelectrolíticos y muchas otras, también puede determinar modificaciones de la velocidad y la cuantía de la absorción, la distribución, la metabolización o la excreción de los fármacos. Se han descrito asimismo motivos algo más sutiles de variabilidad intra e interindividual en la farmacocinética: diferencias entre sexos, según la fase del ciclo menstrual en mujeres, determinadas por la alimentación, la posición del paciente, la temperatura ambiente, la temperatura corporal, etc.

La variabilidad en la respuesta a los fármacos también puede ser de causa farmacodinámica (es decir, relacionada específicamente con la interacción fármaco-receptor y de modo más general con la naturaleza de la enfermedad tratada). Así por ejemplo, ciertas formas de epilepsia responden mejor al tratamiento farmacológico que otras que comparten mecanismos fisiopatológicos básicos con las primeras. La variabilidad farmacodinámica puede ser consecuencia directa de la influencia de factores genéticos (por ej., déficit en glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa), pero más a menudo lo es de factores ambientales (por ej., ingesta dietética de sal, temperatura) y con frecuencia de factores patológicos (fase de evolución de la enfermedad tratada, presencia de comorbilidad, etc.).

Variabilidad interindividual y causalidad

La identificación de factores que determinan variabilidad en la respuesta a los fármacos explica las razones por las que lo observado en un paciente no va a ser necesariamente confirmado en todos los que presenten la misma enfermedad. Por otra parte, la historia de la terapéutica moderna muestra que los fármacos pueden ser extraordinarias herramientas para ayudar a restaurar la salud y prevenir la enfermedad, pero a la vez también pueden ser causa de importante patología. Conceptos de uso común, como eficacia, relación beneficio/riesgo, coste/beneficio, etc., pueden ser aplicados en general a un fármaco

en el tratamiento de una enfermedad determinada, pero informan poco sobre lo que va a ocurrir en cada paciente en particular. Por eso, la posibilidad de incorporar una nueva intervención terapéutica a las que ya se suelen utilizar en la práctica habitual, plantea preguntas por lo menos en dos niveles conceptuales:

- En primer lugar, si la nueva intervención terapéutica es eficaz, razonablemente segura y efectiva en relación a su coste. Estas preguntas se refieren a las cualidades de la intervención considerada en general, como "valor promedio", y se suelen responder con los resultados de ensayos clínicos y otros diseños de investigación clínica.
- En segundo lugar, si la nueva intervención será eficaz, razonablemente segura y efectiva en relación a su coste en un paciente determinado. Estas preguntas se refieren a la interacción entre la intervención considerada y el paciente particular. Se responden con un examen de las características de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos y otros estudios ("¿es *este* paciente similar a los incluidos en los ensayos clínicos sobre este fármaco?"),⁶ y con una cuidadosa consideración de las características (edad, presencia de patología concomitante, uso simultáneo de otros fármacos, etc.) de cada paciente. En cualquier caso, la prescripción de un medicamento es siempre una experimentación (véase la introducción del Capítulo VII).

Aunque en la actualidad los ensayos clínicos constituyen el método más común en el que se basa la mayor parte de las publicaciones sobre la eficacia de los nuevos medicamentos, desde una perspectiva clínica es preciso recordar que la mayoría de los ensayos se realizan para cumplir con un requisito regulador, y que su objeto es establecer la eficacia "promedio" del fármaco. Pero un fármaco con eficacia demostrada desde un punto de vista regulador no es necesariamente eficaz en todos los pacientes que lo toman, y puede no serlo e incluso dar lugar a un empeoramiento del estado clínico.

En los capítulos siguientes se resumen algunas orientaciones para la lectura e interpretación de ensayos clínicos y otros diseños de investigación clínica, y se sugieren métodos de evaluación de la eficacia en pacientes individuales.

Bibliografía

1. Garattini S. "Pharmacocentricity": from elixirs to magic bullets. *Lancet* 1999;354 (suppl 4): 51.
2. Anónimo. Strong growth in 1999 global pharma sales. *Scrip* 2000;2549:16.
3. Laporte JR, Baksas I, Lunde PKM. General background. En MNG Dukes (ed) *Drug utilization studies. Methods and uses*, 2ª ed. WHO Regional Publications, European

Series, N° 45. Copenhagen: Oficina Regional Europea de la OMS, 1993:5-22.

4. Stolley P, Laporte JR. The public health, the university, and pharmacoepidemiology. En BL Strom (ed) *Pharmacoepidemiology*, 3ª ed. Nueva York: Wiley, 2000:75-89.
5. Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: JR Laporte, G Tognoni (eds) *Principios de epidemiología del medicamento*, 2ª ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1993:1-24.
6. Tognoni G, Laporte JR. From clinical trials to drug utilization studies. En: MNG Duker (ed) *Drug utilization studies. Methods and uses*, 2ª ed. WHO Regional Publications, European Series No. 45. Copenhagen: Oficina Regional Europea de la OMS, 1993:23-41.