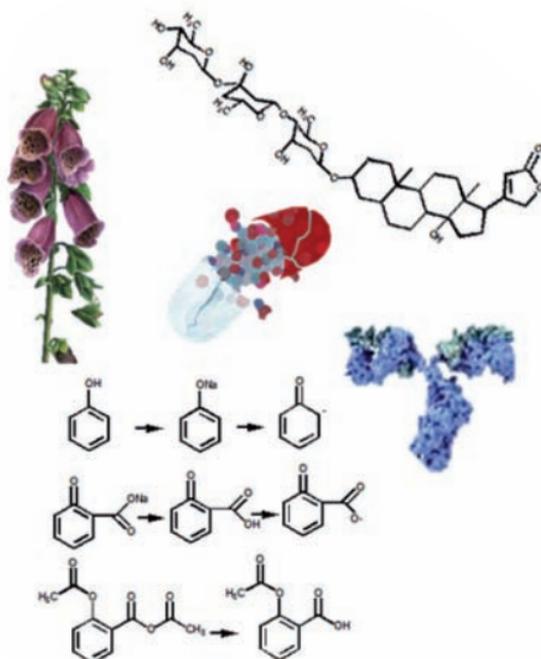


LUIS SAN ROMÁN DEL BARRIO

# Desarrollo de nuevos fármacos: desde la invención a la Farmacia



VNIVERSIDAD D SALAMANCA

Secretaría General



Desarrollo  
de nuevos fármacos:  
desde la invención a la Farmacia

Lección Inaugural del Curso Académico 2013-2014  
pronunciada por el profesor Dr. D. Luis San Román del Barrio,  
Catedrático de Farmacología  
de la Universidad de Salamanca  
en el solemne Acto Académico celebrado  
el día 19 de septiembre de 2013  
presidido por el Sr. Rector Magnífico  
D. Daniel Hernández Ruipérez

LUIS SAN ROMÁN DEL BARRIO

Desarrollo  
de nuevos fármacos:  
desde la invención a la Farmacia



UNIVERSIDAD  
DE SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

© Universidad de Salamanca  
© Luis San Román del Barrio

Motivo de Cubierta: Procedencia de los potenciales  
nuevos fármacos.

*Impreso en España - Printed in Spain*

GRÁFICAS LOPE

c/ Laguna Grande, 2. Polígono «El Montalvo II»

Teléf. 923 19 41 31 - Salamanca. España

[www.graficaslope.com](http://www.graficaslope.com)

*Todos los derechos reservados. Ni la totalidad ni parte de este libro  
puede reproducirse ni transmitirse sin permiso escrito  
de la Universidad de Salamanca.*

*«El hombre tiene un deseo  
innato de medicina»*

(WILLIAM OSLER)

Sean mis primeras palabras para expresar mi gratitud y satisfacción a los directores de departamento de Ciencias II por designarme para realizar la lección de apertura del curso académico 2013-14, así como a los miembros del consejo de gobierno por su ratificación. Como universitario, creo que esta es una de las funciones importantes inherentes a un profesor, y constituye un gran honor poder realizar esta labor, que asumo con agrado.

A continuación se plantea la elección del tema, el cuál a mi entender debe de reunir una serie de requisitos: que concite un cierto interés social y divulgativo en mi área de conocimiento,

que no sea excesivamente técnico y que tenga una dimensión controlada. En ningún momento tuve duda, ya que pensé que de acuerdo con mi trayectoria docente e investigadora el núcleo de la lección se debe centrar en la Farmacología, que es una de las ciencias que contribuyen al estudio y desarrollo de un medicamento, o dicho de otra manera, es el filtro que permite progresar o no en su desarrollo. Por tanto después de valorar distintos títulos que se adaptasen a estas características, me decanto por el siguiente:

«DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS:  
DESDE LA INVENCION A LA FARMACIA»

Aprovecho la ocasión para rendir un recuerdo de gratitud y agradecimiento a mi maestro el profesor Dr. D Cesar González Gómez, Catedrático de la Complutense, que me inculcó la pasión por la acción de los fármacos, con una amplia formación sanitaria. Reunía en su saber los conocimientos de medicina, farmacia y veterinaria; entusiasta defensor de la Farmacología y de la materia médica, y que junto con otros profesores consiguió introducir de manera muy sutil la Farmacodinamia como novedad en los estudios de Farmacia, en principio como materia compartida con Farmacognosia, circunstancia que se produjo en el plan de estudios de 1965, que se elaboró durante un fin de semana largo en el Valle de los Caídos, hecho que viví como estu-

diante de Farmacia en la Complutense sin darle excesiva importancia, pero que con el transcurso del tiempo tuve que dársela, ya que he podido comprobar las dificultades que siempre se plantean en el desarrollo de las interminables sesiones dedicadas a las renovaciones y actualizaciones de los planes de estudio, en donde se pretende, no siempre con buen criterio, añadir algún contenido novedoso sin quitar nada. Por último comentaré, que la Farmacología aparece ya de forma definitiva y como materia troncal en el plan de estudios de 1999.

## INTRODUCCIÓN

La lucha contra las enfermedades es uno de los desafíos de la sociedad actual. «La investigación y el descubrimiento de nuevos medicamentos es el reto global en el que la industria farmacéutica tiene un papel fundamental». El procedimiento para desarrollar un nuevo fármaco es muy largo y requiere una gran inversión, sin olvidar que antes de que un medicamento llegue al mercado, ha de pasar por un largo proceso que implica el descubrimiento y la experimentación con la molécula elegida, ensayos en animales y pruebas en humanos.

La investigación de nuevos medicamentos y el tratamiento y erradicación de determinadas enfermedades no puede olvidar aquellas patologías

particularmente prevalentes y mortales en países y continentes como África, Asia o Latinoamérica. En la lucha contra estas enfermedades el trabajo en asociación y paternariado público/privado es fundamental e imprescindible. Una muestra de los buenos resultados de la colaboración entre las instituciones es la lucha contra la malaria: «esta enfermedad es una de las primeras causas de muerte en los países en los que es endémica, pero los avances en la investigación y el acceso de la sociedad a los tratamientos contribuirán a que en 2020 pueda llegar a erradicarse». En esta erradicación puede tener un importante papel Coartem® (*artemeter* y *lumefartrina*), fármaco que ha demostrado un 95 por ciento de éxito en las malarías sin complicaciones severas. Novartis ha desarrollado este medicamento en colaboración con otras instituciones, colectivos y fundaciones. La OMS (Organización Mundial de la Salud) lo aconseja como primer fármaco para la malaria, la FDA (Food and Drug Administration) ha autorizado su comercialización a Novartis que lo entrega a la sociedad sin beneficios. Sin embargo, este avance no es suficiente en las zonas afectadas si no se ayuda a desarrollar una estructura sanitaria adecuada, se forma a la población y se asegura la administración correcta del tratamiento.

El interés de la Farmacología como ciencia dinámica, va más allá de la simple selección de

fármacos para los tratamientos terapéuticos; tampoco trata de limitarse a la descripción de sus acciones farmacológicas, sino que pretende establecer los mecanismos por medio de los cuales estos actúan. Lo que implica que su estudio no se restrinja a los niveles celular y molecular, en los que el conocimiento y las técnicas avanzan con gran celeridad; necesariamente debe englobar los mecanismos fisiológicos y las alteraciones patológicas (Goodman & Gilman, 2007). La Farmacología se basa en la terapéutica, con el objetivo de preservar la salud y aminorar los síntomas de la enfermedad, considerando los efectos beneficiosos y perjudiciales que se perciben en los sujetos que reciben los fármacos con fines terapéuticos. En general los fármacos presentan como característica común, una elevada tasa de desuso y que cada año se comercializan y autorizan por las agencias reguladoras nuevos productos.

La acción farmacológica se comprende siempre que se considere lo que está ocurriendo en el interior del organismo, lo que justifica la necesidad de describir de forma concreta los procesos fisiológicos y bioquímicos que se van a ver implicados con la acción de los fármacos. La Farmacología, de forma similar a lo que ocurre con otras ramas de las ciencias biomédicas, se encuentra en continua evolución, con la adquisición permanente de nueva información, el

desarrollo de nuevos conceptos y la introducción de nuevos fármacos con aplicación terapéutica.

## ¿A QUÉ DENOMINAMOS FÁRMACOS?

Aunque ceñirse a una definición tiene sus limitaciones, entendemos como tal, a una sustancia química de estructura establecida distinta de un nutriente o un componente alimentario esencial, que produce un efecto biológico cuando se administra a un ser vivo. Los fármacos pueden ser sustancias obtenidas a partir de plantas, animales marinos, microorganismos, compuestos químicos sintéticos y sustancias obtenidas mediante técnicas de ingeniería genética. Para tener esa consideración, la sustancia ha de ser administrada tal cual, en lugar de ser liberada a través de mecanismos fisiológicos. Sustancias como insulina, tiroxina, hormonas endógenas, también son fármacos cuando se administran de manera intencionada. Numerosos fármacos no se utilizan como medicamentos, son también herramientas de investigación de gran utilidad o son utilizadas como medio de diagnóstico. Un medicamento es una preparación farmacéutica, que en general, pero no necesariamente contiene uno o más fármacos cuya administración pretende provocar un efecto terapéutico. Los medicamentos habitualmente contienen otras sustancias (excipientes, estabilizadores, disolventes, etc.) además

del compuesto activo lo que les hace ser más adecuados para su uso.

Salvo contadas excepciones los fármacos actúan sobre proteínas diana: receptores, enzimas, transportadores y canales iónicos. El término receptor posee varios significados, describe las moléculas proteicas encargadas de reconocer y responder a señales químicas endógenas. En contraste, otras moléculas con las que interaccionan los fármacos para originar sus efectos, se denominan dianas farmacológicas. La especificidad es una cualidad recíproca, cada tipo de fármaco se une a determinadas moléculas diana y cada tipo de molécula diana reconoce únicamente determinados tipos de fármacos, si bien, ningún fármaco tiene una acción totalmente específica. En muchos casos al aumentar la dosis de un fármaco, este se une también a otras proteínas diana distintas de la principal y esto puede dar lugar a efectos secundarios.

## DESCUBRIMIENTO Y DESARROLLO DE FÁRMACOS. INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

Con el avance de la industria farmacéutica a finales del XIX, el desarrollo de fármacos se convierte en un proceso muy orientado y gestionado; deja de ser parte de médicos ingeniosos para pasar al terreno de científicos contrastados para ejecutar este propósito. La mayor parte de

la terapéutica y la farmacología modernas se basan en fármacos procedentes de los laboratorios de compañías farmacéuticas, sin los cuales, la terapéutica clínica no sería lo que ha llegado a ser en la actualidad.

En la figura 1 se representa de un modo esquemático las distintas fases destinadas a la producción de un fármaco comercializable para cubrir una necesidad clínica determinada. El proceso se puede dividir en las siguientes:

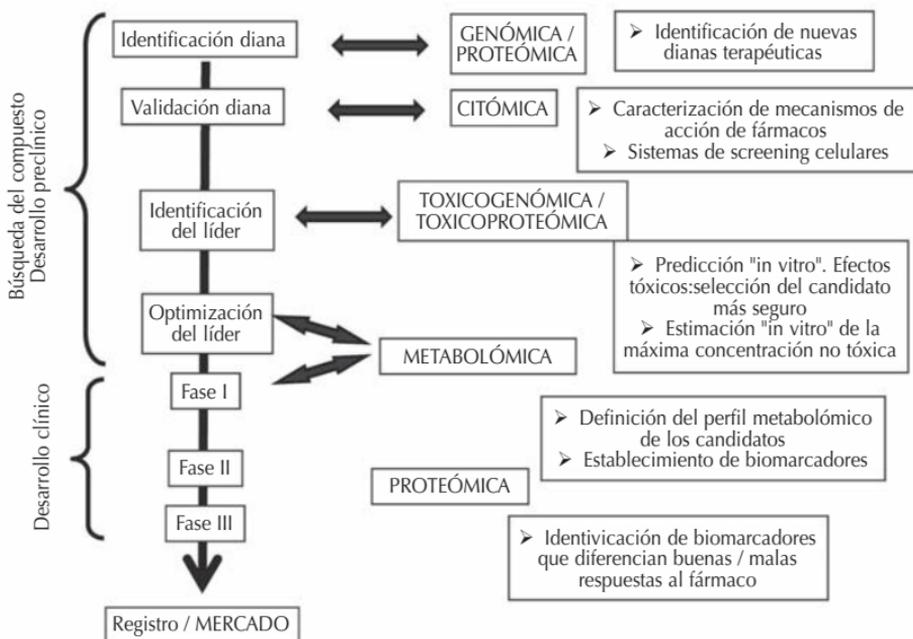


Figura 1. Proceso I+D farmacéutico

1. *Selección y validación de la diana. Identificación y optimización del líder.* (Lindsay, 2003; Rang, 2006). El proyecto se inicia con la selección de una diana terapéutica, sea una proteína o una actividad biológica determinada de una célula, proceso complejo en el que la investigación y la toma de decisiones simultáneas se encaminan a su identificación y validación. En los albores del siglo XXI, a diferencia de en el pasado la búsqueda de fármacos se apoya en la biología molecular, el genoma y proteoma, la biotecnología, la química combinatoria, la bioinformática y la robótica, al margen de la Farmacología y la Clínica. La información que ofrece la ómica metabolómica, es de gran valor y utilidad en el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas que se puede realizar analizando las diferencias bioquímicas entre los perfiles metabolómicos de tejidos normales y enfermos (Kramer et al., 2004), la diana potencial será aquella que devuelve el equilibrio fisiológico a la normalidad.

La citómica tiene por objeto definir, de forma estructurada el fenotipo molecular de una célula, que resulta de la interacción del genotipo del individuo y la exposición a factores externos e internos. Su desarrollo ha sido posible gracias a las nuevas potentes tecnologías citómicas, especialmente la citometría de flujo y la microscopía confocal, basadas en el análisis multiparamétrico de células individuales.

Durante el desarrollo de esta fase, se procede al descubrimiento del fármaco (drug discovery) en la que se seleccionan las moléculas químicas candidatas en función de sus propiedades, debiendo tener en cuenta lo siguiente:

- Sólo un número reducido de moléculas descubiertas o sintetizadas llega a comercializarse.
- La inversión requerida en tiempo y dinero a lo largo del proceso es muy importante (7 a 15 años y decenas a centenas de millones de dólares).
- Hay múltiples aspectos involucrados: científicos, éticos, comerciales, regulatorios y legales.
- No todos los productos aprobados persisten en el mercado para siempre, algunos (los menos) son retirados por efectos adversos, y otros se vuelven obsoletos.

2. *Desarrollo preclínico*, o fase en la que se realiza un amplio estudio con distintos modelos experimentales en animales (pruebas de toxicidad, análisis farmacocinético, estudio farmacodinámico, formulación, etc.)

3. *Desarrollo clínico*, o fase en la que se prueba la eficacia, los efectos secundarios y los peligros potenciales que el candidato seleccionado provoca en voluntarios sanos y en pacientes, en una o más indicaciones, así como cuáles son las formulaciones o dosificaciones adecuadas para cada indicación.

El objetivo de este estudio es lograr la autorización en cada indicación por una o más de las autoridades reguladoras, para poder comercializar de forma legal el fármaco y su utilización en seres humanos.

La planificación de un proyecto para la obtención de un nuevo fármaco, no trata de desarrollar una versión ligeramente mejorada del original, como ocurrió en el caso de la imitación de la docena de fármacos  $\beta$ -bloqueantes desarrollados tras el estudio de *propranolol*, o la reciente oleada de *triptanes* para el tratamiento de la migraña. Para conseguir el éxito clínico y comercial de un fármaco, con frecuencia han sido suficientes algunas mejoras, por ejemplo en la farmacocinética o en los efectos secundarios, asociada a una campaña agresiva de comercialización, aunque en la actualidad este tipo de estrategias se encuentran con el obstáculo del registro, de aquí que el interés se centre en el desarrollo de fármacos novedosos, por lo que resulta prioritario elegir una nueva diana molecular.

En el pasado los proyectos de descubrimiento de fármacos, con frecuencia y con éxito se han basado en la determinación de una respuesta in vivo, como la prevención de crisis epilépticas inducidas de forma experimental, disminución de la glucemia o la supresión de una respuesta inflamatoria, sin la necesidad de identificar una diana molecular. En la actualidad sería excepcional

iniciar un proyecto de investigación sin haber determinado previamente una proteína diana específica, de aquí que el primer paso se base en la identificación de la diana, su caracterización se hace a partir de un razonamiento biológico. Como ejemplo se comenta el siguiente: se conocía que cuando se inhibe la proteína encargada de la conversión de angiotensina, disminuye la presión arterial debido a la supresión de la formación de angiotensina II, por lo que tenía sentido buscar antagonistas del receptor vascular de angiotensina II; como consecuencia de esta investigación nace la eficaz familia de los sartanes como agentes antihipertensivos, siendo el compuesto que inicia la serie *losartán* (primer antihipertensivo que permite una reducción significativa del riesgo de aparición de fibrilación auricular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular). Del mismo modo, conocer que el cáncer de mama suele ser sensible a estrógenos hizo posible desarrollar los fármacos inhibidores de aromatasa, caso de *anastrozol*, que evita la síntesis de estrógenos. Los fármacos utilizados en los tratamientos terapéuticos cubren unas 120 dianas farmacológicas distintas (Hopkings y Groom, 2002, Rang, 2006), pero todavía se considera que existen muchas proteínas implicadas en las enfermedades y para las cuales no se dispone de un fármaco conocido; muchas de ellas pueden ser el posible punto de partida en el descubrimiento de

nuevos fármacos. Se estima que todavía quedan por explorar científicamente de unos cientos a varios miles de posibles dianas farmacológicas (Betz, 2005). La selección de dianas válidas o sensibles a fármacos es un desafío de primera magnitud.

Para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como la angina de pecho, la hipertensión o las arritmias, la prescripción médica dispone de gran cantidad de medicamentos. Entre ellos, han destacado históricamente una familia denominada calcio antagonistas. En la actualidad, el especialista puede elegir entre tres subtipos, a saber, dihidropiridinas, fenilalquilaminas y benzotiazepinas. Sin embargo, análogamente a lo que sucede con otros fármacos cardiovasculares, estos no carecen de efectos secundarios importantes, y el desarrollo de nuevos fármacos pertenecientes a estas familias pueda mejorar el perfil terapéutico, aunque siempre existe la posibilidad de que presenten efectos adversos análogos a los ya descritos. De aquí viene el interés que suscita un trabajo llevado a cabo en colaboración por laboratorios de diferentes universidades (Bova et al., 2009), en el que se ha descrito una nueva familia de calcio antagonistas diferente a las mencionadas.

Como ha sucedido en muchas ocasiones en el descubrimiento de nuevos fármacos, se ha iniciado con el desarrollo de una nueva familia

que tiene su antecedente en un veneno, la norbormida utilizada como raticida, que actúa provocando una vasoconstricción letal en el animal. Esta vasoconstricción es una propiedad específica del tóxico en ratas, mientras que en otros mamíferos se descubrió que era capaz de generar vasorelajación, circunstancia que puede estar asociada al bloqueo de la entrada de iones calcio en las células musculares del sistema circulatorio, lo que coincide con la función fisiológica que presentan los conocidos fármacos calcio antagonistas.

Por este motivo, estos investigadores pensaron en la posibilidad de sintetizar productos que al igual que norbormida fueran capaces de ejercer su función vasorelajante por el mismo mecanismo que llevan a cabo los calcio-antagonistas. Estos compuestos son derivados de antraceno maleimida que mantienen aquellos grupos funcionales químicos que son considerados esenciales para su función. Hasta el momento, se han preparado una serie de compuestos que han demostrado una interesante actividad calcio antagonista. De entre todos ellos, se ha elegido el más potente, y se ha caracterizado su actividad farmacológica, a través de diversas técnicas, como las de órgano aislado, que estudia los cambios en la contracción de un preparado tisular; la determinación de las propiedades electrofisiológicas, que permiten conocer los cambios

electroquímicos que suceden en una única célula debidos a la actividad de los canales por donde entra el calcio, y al desplazamiento de radioligandos, que detecta la unión específica del nuevo fármaco a los canales de calcio. Con estas técnicas, se ha podido describir no solo donde lleva a cabo su acción el nuevo fármaco, sino también en qué posición de esa diana específica y, finalmente, qué estado fisiológico de la misma favorece en mayor medida el bloqueo por parte del fármaco descubierto.

El conocimiento biológico convencional, como consecuencia del profundo conocimiento de los mecanismos de la enfermedad y de las vías de su señalización química, constituyen la base sobre los que se eligen los nuevos objetivos farmacológicos. Sin embargo la genómica, como ya hemos comentado, está desempeñando cada vez más un papel más preponderante en la determinación de nuevas proteínas implicadas en la trasmisión de señales químicas y de nuevos genes relacionados con las enfermedades. En general podemos decir que en el futuro inmediato existe un amplio campo de investigación para desarrollar nuevas dianas farmacológicas para la innovación terapéutica. El factor limitante no lo constituye ni la biología, ni la farmacología, sino otros elementos como son la aparición de efectos secundarios no deseados durante el desarrollo de las pruebas clínicas, el

coste, la complejidad del descubrimiento y del desarrollo del fármaco, en correlación con la economía sanitaria y las crecientes barreras impuestas por las autoridades reguladoras.

## PROCEDENCIA DE LOS POTENCIALES NUEVOS FÁRMACOS

Para la búsqueda y obtención de nuevos fármacos, se utilizan diferentes aproximaciones:

1. Compuestos de origen natural, del mundo marino. de microorganismos, de aprovechamiento de la etnofarmacología y de la mejora de fármacos existentes.
2. Síntesis química, aproximaciones racionales, cribado sistémico (intensivo, indiscriminado o de alto rendimiento).
3. Biotecnología.

La naturaleza es una fuente humana de la que aún manan fármacos. Desde los tiempos más remotos las enfermedades y las lesiones corporales han sido tratadas con productos naturales, hallados en la naturaleza, que en ocasiones sufrían ligeras modificaciones para facilitar su aplicación, el hombre ha imitado a los animales para encontrar remedios curativos. Estos productos se escogían de forma instintiva, por la experiencia que con el paso del tiempo se ha ido adquiriendo, por casualidad, y por la transmisión

de generación en generación. Más adelante, se procedió al aislamiento de los componentes activos de dichos productos responsables de los efectos obtenidos. El desarrollo de la química permitió aislar y caracterizar los componentes bioactivos, procedentes del reino vegetal e incluso se abordó el estudio de componentes provenientes de cultivos de microorganismos (Gutiérrez Ravélo, 2009).

Los productos naturales procedentes de plantas, hongos y microorganismos, han demostrado ser una fuente fructífera de nuevos agentes terapéuticos, especialmente en el campo de: antimicrobianos, antineoplásicos e inmunodepresores, como: *penicilina*, *estreptomycinina*, *vinblastina*, *paclitaxel*, *ciclosporina* y *sirolimus (rapamicina)*. Se piensa que estas sustancias desempeñan en la naturaleza funciones protectoras, siendo el fruto de la evolución la que ha dado lugar a moléculas capaces de actuar con gran precisión sobre dianas vulnerables para enemigos o competidores de un organismo. Apenas se ha comenzado a analizar la reserva natural de estos compuestos y muchas compañías se dedican activamente a generar y probar colecciones de productos naturales con el objetivo de hallar los compuestos principales. Los hongos y microorganismos son especialmente adecuados para este propósito, ya que son ubicuos, y se encuentran muy diversificados y resultan fáciles de obtener y cultivar en el laboratorio. Los

compuestos procedentes de plantas, animales u organismos marinos resultan muchos más complicados de producir comercialmente. La principal desventaja de los productos naturales es que con frecuencia se tratan de moléculas complejas difíciles de sintetizar o de modificar mediante síntesis química convencional, en consecuencia, la optimización de los compuestos resulta difícil y su producción comercial es muy costosa.

Las mejoras en las metodologías que se aplicaban a tal fin se han perfeccionado y desarrollado a medida que la ciencia ha ido avanzando. En la actualidad siguen existiendo en la terapéutica un contingente numeroso de fármacos procedentes del mundo natural, como: *quinina*, *digitoxina*, *atropina*, *efedrina*, *morfina*, *reserpina*, *vimblastina*, *taxol*, *camptotecina* y sus análogos (*topotecán e irinotecán*) etc., y otros que aun siendo naturales han sido manipulados, para potenciar su actividad farmacológica, o para disminuir sus efectos adversos. Todavía hoy día se siguen investigando, las fuentes naturales tanto de procedencia vegetal, como de seres del mundo marino, a los que hasta hace poco tiempo se les había prestado escasa atención.

Se calcula que existen en el mundo de 350 a 500 mil especies de plantas, la gran mayoría se encuentran en el bosque tropical húmedo y de los 9 millones de kilómetros cuadrados que quedan, el 60 % se encuentran en iberoamérica.

Un número muy reducido de plantas (5-15%) han sido estudiadas como fuentes de nuevos medicamentos. El proceso acelerado de la deforestación está disminuyendo la rica biodiversidad de la región y la oportunidad de poder encontrar nuevos e innovados medicamentos. Es urgente, por lo tanto, investigar el valor saludable de los bosques y como las plantas medicinales ayudan a conservar la flora en peligro de extinción. Está comprobado que la manera idónea de proteger la biodiversidad es poniéndola a trabajar responsablemente, a favor del mejoramiento de la calidad de vida de los pueblos que viven en su entorno, o dicho de otra manera proteger la biosfera para cuidar de la salud humana (Chivian et al., 2008). La búsqueda de medicamentos, como parte de la estrategia conservacionista, debe proveer una fuente de ingreso para las comunidades y servir en el cuidado de la salud de la población local, en otras palabras hay que ayudar a la gente para ayudar a conservar la biodiversidad.

La investigación del potencial saludable de las plantas debe ser costo-efectivo y sostenible, tener asegurado el suministro de la planta, no afectar al medio ambiente y debe diseñarse una estrategia de investigación precisa. Durante los últimos 40 años, son pocos los nuevos fármacos encontrados a través de esta fuente, se piensa que esta situación se debe al dinamismo de la química

orgánica de síntesis, a la falta de financiación apropiada para investigar los recursos naturales, a la ausencia de trabajo interdisciplinario, a la dificultad en el registro sanitario de los fitofármacos, a los problemas de patente y al poco interés de la industria.

En los últimos 10 años, aparte del objetivo conservacionista, se estimula la investigación de los productos naturales con las nuevas técnicas de screening biológico, los mejores procedimientos de separación y aislamiento que hacen más eficiente la investigación. La decisión crítica en la búsqueda de nuevos medicamentos se basa en la elección de los bioensayos apropiados para descubrir una molécula con bioactividad, de la cual se preparan análogos y se escoge finalmente un candidato para iniciar los estudios preclínicos. Los bioensayos deben elegirse considerando las actividades que se pretenden evaluar, teniendo en cuenta que un bioensayo debe ser selectivo, sensible, reproducible y ser capaz de reconocer los posibles falsos positivos y negativos. Finalmente, el costo y las consideraciones éticas son muy importantes. Por tanto los bioensayos deben servir para comprobar la efectividad de la muestra sobre una diana. Los ensayos que se utilizan son muy variados, se puede realizar sobre un organismo inferior (*artemia salina*, bacterias, etc.), una partícula subcelular (enzimas, receptores), células (líneas celulares

cancerosas, hepatocitos, etc.), un órgano aislado (íleo de cobayo, corazón) o animales enteros (screening hipocrático, gato, etc.). Para maximizar las posibilidades de descubrir pistas en la investigación integral de las plantas se recomienda usar el mayor número de ensayos posibles. Esta estrategia solo es posible a través del trabajo interdisciplinario inserto en un programa de cooperación multilateral y con una masa crítica de investigadores, como es el caso de CYTED-D (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo).

Con respecto al mundo natural es oportuno recordar las palabras del Dr. D.H.R. Barton (premio nobel de química, 1969) en el prólogo de la obra de Jean Bruneton, 2001 que escribe sobre el mundo natural lo siguiente: *«pese a los progresos de la Farmacología molecular, es útil, buscar incansablemente nuevas estructuras, entre otros motivos, el interés de las moléculas naturales es la de servir de modelos a los orgánicos y punto de partida de una farmacomodulación, y por ello es preciso aislarlos y estudiarlos»*.

Hoy se conocen 200.000 productos naturales gracias al desarrollo tecnológico y la existencia de las bases de datos, las tareas de aislamiento y elucidación estructural, la caracterización de una sustancia con bioactividad de los productos requiere cada vez menos tiempo. Cabe destacar el gran esfuerzo desarrollado en los productos

naturales de origen marino debido a la diversidad y riqueza biológica de los ecosistemas del mar. Es de suponer que los productos naturales marinos supongan una fuente de descubrimiento de nuevos fármacos, algunos ya están en el mercado y otros en fases avanzadas de ensayos clínicos como Yondelis®, Aplidin®, Zalypsis®, Kahalalide, PM01183 y PM060184. Ejemplo de analgesia lo tenemos en *ziconotida*, análogo sintético de un  $\omega$ -conopéptido obtenido de la toxina del caracol marino (*Conus magus*), cuyo efecto es mil a diez mil veces más potente que el de morfina.

El principal inconveniente de los productos naturales es la baja cantidad en la que muchos de ellos son aislados. Las herramientas biotecnológicas suponen una posible alternativa ya que mediante la manipulación genética de las rutas metabólicas permite modificar los rendimientos en la obtención de productos naturales de interés.

El veneno, la sangre o las toxinas animales podrían tener la clave contra muchas patologías. Así el veneno del escorpión se utiliza para tratar tumores cerebrales; el de la serpiente (*Bothrops jararaca*) que es capaz de inhibir la enzima convertidora de angiotensina ha sido el origen de los IECA para tratar la hipertensión, o la saliva de algunos murciélagos, como anticoagulante. Entre los medicamentos recientes inspirados en venenos de animales destaca *exenatida*, antidia-

bético mimético de la incretina GLP-1, que imita a la sustancia que produce el lagarto de Gila, (*Heloderma suspectum*). La *alfimeprasa*, enzima derivado de fibrolasa, metaloendopeptidasa con efectos coagulantes que se inspira en el veneno de la serpiente de cabeza de cobre (*Agkistrodon contortrix*). También se puede explicar la clave de la tecnología SCA (secreción de *Cryptomphalus aspersa*), que incorpora la gama de productos Endocare y Heliocare (Industrial Farmacéutica Cantabria), que utilizan una sustancia derivada de la secreción de la baba de caracol cuyas propiedades regenerativas fueron descubiertas por el radioterapeuta del hospital Ramón y Cajal, Dr. Abad Iglesias, para aliviar los problemas de la piel generados por la radioterapia.

Existen datos que corroboran la importancia de los productos naturales en el desarrollo de nuevos fármacos y su incorporación a la terapéutica, entre 1981 y 2005 el 50% de los productos registrados forman parte de esta familia de productos. La respuesta a este éxito está en la propia naturaleza. Los productos naturales se encuentran biológicamente validados ya que han evolucionado junto a los seres vivos para unirse a las proteínas implicadas en los procesos biológicos.

## SÍNTESIS QUÍMICA: CRIBADO EFICIENTE Y CABEZA DE SERIE

Con anterioridad a la notoriedad farmacológica que alcanzaron algunas sustancias químicas, éter dietílico y el óxido nitroso (Humphrey Davy, 1799), se empleaban en el XIX, para animar las fiestas antes de ser usados como anestésicos. Nitrito de amilo se obtiene en 1859, y se puede considerar como el primer fármaco racional, ya que de acuerdo con sus efectos fisiológicos se puede predecir su eficacia terapéutica en angina, podemos decir que se trata de un fármaco de farmacólogo. El ácido acetilsalicílico, sin duda, uno de los fármacos más utilizados de la historia, se sintetiza por primera vez en 1853 sin pretender utilizarlo con fines terapéuticos. Fue redescubierto en 1897 por los técnicos de los laboratorios Bayer que buscaban un análogo de ácido salicílico menos tóxico, comercializándose en 1899.

Al comienzo del siglo XX los nuevos aires de la química orgánica sintética comienzan a revolucionar a la industria farmacéutica y a la ciencia farmacológica. Se inicia la era de los nuevos fármacos sintéticos, aparecen los barbitúricos, los anestésicos locales, la era antimicrobiana llega de la mano de Paul Ehrlich, con su descubrimiento en 1909 de los arsenicales en el tratamiento de la gonorrea. La Farmacología siguió

avanzando cuando Gerhard Domagk descubre en 1935 las sulfamidias (por la que se le otorga el premio nobel de medicina en 1936), al descubrir la eficacia de *prontosil* en infecciones estreptocócicas), se produjo a partir de la mitad del xx, una verdadera explosión de nuevas moléculas de síntesis, para estudiar sus potenciales actividades farmacológicas, y cuando Chain y Florey desarrollaron la penicilina basándose en los estudios preliminares realizados por Fleming.

A partir de entonces, se aprovecha la capacidad humana de crear nuevas sustancias mediante procesos de síntesis para conseguir sustancias originales, y así se obtienen:

- Principios activos nuevos con actividad biológica no conocida, para que mediante su estudio preclínico comprobar si poseen o no actividad farmacológica.
- Productos naturales modificados por semisíntesis, con el fin de mejorarlos aumentando su eficacia, disminuyendo su toxicidad o facilitando su absorción y distribución en el organismo.
- Moléculas originales que presentan en su estructura grupos químicos de conocida actividad biológica. Esta faceta se ha ido perfeccionando no solo con el mayor conocimiento de los grupos farmacóforos, sino por la posibilidad de proyectar sustancias mediante programas informáticos que permiten conocer la estructura

espacial de las moléculas y, por tanto, su capacidad para acoplarse a sus receptores específicos.

La terapéutica ha experimentado, desde mediados del siglo XX, un desarrollo extraordinario. La interacción entre química y medicina, la introducción de la biología molecular y la biotecnología, o las aplicaciones de las ciencias "ómicas» (Cascales, et al., 2005) han revolucionado el arsenal terapéutico para la mayoría de las enfermedades existentes. En este proceso han participado activamente distintos actores, que van desde la investigación en el ámbito académico a la generada por la industria farmacéutica.

En los últimos cincuenta años, y sobre todo a partir de los 60 del pasado siglo, se ha producido lo que se ha denominado «*explosión farmacológica*», que ha dado lugar a grandes avances en el tratamiento de enfermedades que hasta entonces eran mortales o incapacitantes, en el que la evolución se debió especialmente a los nuevos conocimientos sobre la fisiopatología de las enfermedades y al descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas. La terapéutica científica o terapéutica racional pasó a ser una disciplina basada en la observación sistemática, en la experimentación y en la evidencia. En la figura 2 se muestra la dinámica continua en la innovación farmacológica con el transcurso del tiempo, así como la evolución de la tecnología disponible en el desarrollo de nuevos fármacos.

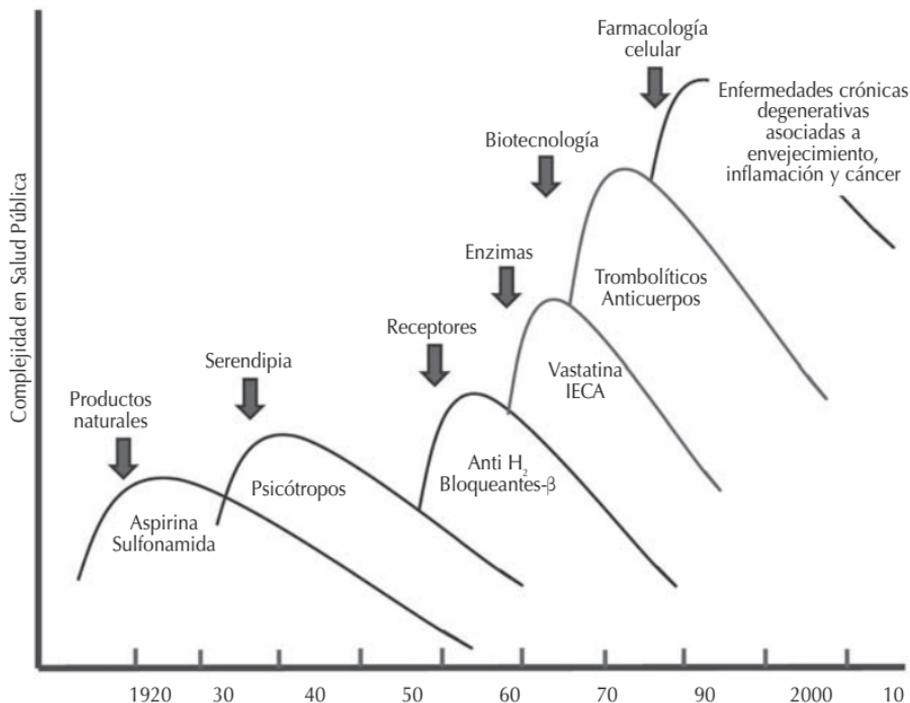


Figura 2. Dinámica continua en la innovación farmacológica

Una de las ciencias que se han relacionado con la medicina es la química que aplicada a la terapéutica, se denomina indistintamente *química farmacéutica* (relacionada con los fármacos) o *química terapéutica* (Avendaño, 2004). La interacción entre la farmacología y la química nació en las empresas farmacéuticas. En general, los espectaculares avances científicos

del siglo XX se produjeron como consecuencia del valor universal que alcanzó la ciencia y al desarrollo generado por grupos de investigación, y no por individuos aislados. La investigación sobre fármacos como actividad industrial no tiene mucho más de 100 años, y en su nacimiento tuvieron especial relevancia algunos boticarios que crearon industrias farmacéuticas que todavía perduran. Otras empresas farmacéuticas surgieron a partir de empresas químicas. Hoy día, los avances en las ciencias de la salud se generan en gran medida por la interacción entre la investigación realizada en las empresas farmacéuticas y en los centros académicos.

La aparición de la biología molecular y la biotecnología, una combinación de las técnicas de ingeniería genética con los métodos clásicos de la biología, la bioquímica, la virología, la química, la medicina y la veterinaria, han aumentado en gran medida el arsenal terapéutico por su capacidad para producir a gran escala sustancias terapéuticas no accesibles. Mencionaremos entre ellas a las proteínas recombinantes, como el interferón o la insulina, y a los anticuerpos monoclonales como el *bortezomib* (utilizado para el tratamiento del mieloma múltiple), primer inhibidor del proteosoma de forma reversible a través de la interacción de uno de sus grupos funcionales, con un residuo de treonina que es clave para la proteólisis, ya que su grupo hidroxilo

actúa como nucleófilo facilitando el proceso. La biotecnología también ha mejorado la precisión del diagnóstico, y se espera que contribuya a un mejor entendimiento de los procesos que causan enfermedades tales como la depresión, a fin de diseñar fármacos más eficaces.

El diseño in silico de nuevas entidades moleculares con potencial acción farmacológica produce la generación rápida y eficiente de nuevas estructuras químicas, que con las nuevas tecnologías, denominadas genéricamente ómicas son de gran ayuda para descubrir y desarrollar nuevas herramientas terapéuticas (Brockmoller et al., 2000). El desarrollo de la química combinatoria en fase sólida o líquida representa el avance de mayor relieve en la era de la química de síntesis. Los modelos matemáticos QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) y QSPR (Quantitative Structure Property Relationship) basados en que la actividad biológica es función de su estructura, permiten separar compuestos con una rapidez impensable hace años. El desarrollo de los modelos uHTS (ultra-high throughput screening) o métodos de cribado de alto rendimiento, permiten caracterizar y cuantificar con precisión, seguridad y sensibilidad de 40 a 50.000 moléculas por semana, cuando se trata de estudios sobre metabolismo y farmacocinética (DMPK, Drug Metabolism and Pharmacokinetic), los métodos de cribado rápido

no superan las 100 moléculas, y en los métodos de cribado in vivo el rendimiento es de 10 por semana. Este progreso ha sido posible a la colaboración de la bioinformática, que permite el tratamiento de datos a una escala impensable hace unos años, lo que ha permitido que cerca del 40% de los medicamentos autorizados en estos últimos años se obtuvieran mediante química combinatoria. Sin embargo, en las últimas décadas ha comenzado a languidecer esa verdadera cantera de creación de nuevos fármacos, de tal manera que en lugar de aparecer anualmente decenas y aún centenas de productos novedosos, como fue en su momento, en la actualidad se logra un número sensiblemente inferior a cincuenta anuales. Esta circunstancia, entre otras, ha dado lugar al desarrollo de la tercera fuente de producción de sustancias bioactivas, que no es otra que la biotecnología.

Una vez decidida la diana molecular y establecida la viabilidad del proyecto, el paso siguiente es producir los compuestos principales. El abordaje habitual consiste en clonar la proteína diana, normalmente la forma humana, ya que hay que tener en cuenta la variabilidad que existe en su secuenciación entre las distintas especies, lo que se asocia con frecuencia a diferencias farmacológicas, siendo fundamental optimizar su actividad en seres humanos. Entonces se debe proceder a desarrollar un sistema de evaluación que permita

medir la actividad funcional de la proteína diana. Esta medida se puede realizar mediante un análisis enzimático, un análisis de unión a membranas o un análisis de respuesta celular. Este proceso debe ser diseñado para trabajar de forma automatizada, y a ser posible, mediante un lector óptico de fluorescencia u absorbancia y en un formato de placa miniaturizada con multipocillos, por economía y velocidad. En la actualidad, los laboratorios de experimentación animal, cuentan con robots, capaces de procesar miles de compuestos al día en varios ensayos paralelos que se utilizan con frecuencia en la industria farmacéutica, pero de una pasmosa productividad que permiten obtener decenas de miles de resultados diarios. Para mantener activos estos monstruos hambrientos hay que contar con librerías de compuestos químicos, por lo que las compañías farmacéuticas, mantienen de forma permanente una colección creciente, con un millón o más de compuestos sintéticos que serán analizados siempre que se inicie un nuevo ensayo. Sin embargo, la construcción y el mantenimiento de estos gigantescos archivos de compuestos es un negocio muy costoso, y hay que tener en cuenta que la mayor colección de productos que se puedan reunir, representa solo una mínima fracción del número de moléculas con potencialidad farmacológica que teóricamente existen y que se estiman alrededor de  $10^{60}$  los compuestos con peso molecular menor de 500.

Para encontrar un nuevo fármaco con posibilidades de ser desarrollado se suele partir de un compuesto cabeza de serie que ha mostrado un potencial terapéutico. A fin de encontrar un compuesto más activo o con mejor farmacocinética, dicha estructura se manipula químicamente mediante la síntesis y posterior evaluación de diversos análogos. Esta clásica estrategia permite determinar el grupo farmacóforo, que es la mínima porción estructural responsable de la actividad. En la manipulación de un «cabeza de serie» es frecuente limitar la libertad de giro alrededor de determinados enlaces sencillos del prototipo, ya que la restricción conformacional fija una geometría óptima y disminuye las posibles interacciones con distintas dianas. También suele dirigirse a optimizar su farmacocinética: absorción, distribución, metabolismo y eliminación (ADME) o al desarrollo de profármacos, estos son estructuras inactivas *in vitro* que se metabolizan *in vivo* para dar el compuesto activo, y pueden aplicarse para que el fármaco se distribuya selectivamente (targeting) bioactivándose solamente en el lugar de acción. Estas estrategias, junto con la nanotecnología, que permite administrar los fármacos almacenados en nanopartículas y que éstos se distribuyan selectivamente, son particularmente importantes en quimioterapias agresivas con anticancerígenos.

Las técnicas de cribado de alto rendimiento (HTS), (Sundberg, 2000; Hüser, 2006; Coma et al., 2009) hicieron posible masivos ensayos in vitro en los que se estudia la interacción de muchas de estas dianas con un gran número de fármacos potenciales. Estas técnicas sólo indican que un cierto compuesto posee una determinada potencia o toxicidad in vitro, siendo necesario valorar posteriormente las moléculas prometedoras en modelos más complejos. Si un compuesto prospera, hay que comprobar a través de ensayos clínicos que es capaz de revertir los síntomas de la enfermedad para la que se destina.

Esta metodología se denomina diseño racional, término poco afortunado que parece considerar a las restantes aproximaciones como irracionales. Muchos identifican a la química terapéutica con la síntesis orgánica, sin embargo, aunque la faceta sintética puede actuar en todas las fases del descubrimiento de fármacos: diseño, síntesis, y desarrollo, no es la única. La química, y en particular la química orgánica, es una materia muy amplia. La química terapéutica no deja de ser química, pero ha de incorporar muchos otros conocimientos.

En mi opinión, cada vez es más necesaria la implicación de otras facetas de la química para que el aluvión de descubrimientos biológicos a nivel celular, molecular o genético, se traduzca en terapias más eficaces. No es fácil entender por

qué dichos descubrimientos no se han traducido en mejorar la relación entre los fármacos estudiados y los comercializados. Es deprimente que las grandes industrias farmacéuticas se estén inclinando a la producción de sus propios medicamentos genéricos cuando va a expirar su patente. También sorprende que sigan retirándose nuevos fármacos por sus efectos adversos o porque muchos no representen una verdadera innovación, y otros que se consideren medicamentos innovadores por las nuevas formas de administración que permiten la inclusión en ella de dos o más principios activos con el fin de facilitar la adhesión de los pacientes a sus tratamientos. Según el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España, de los 730 fármacos incorporados desde 1980 a 2004, 359 (aproximadamente el 50%) no aportan innovación, 255 tienen una innovación moderada, y sólo en 103 la innovación es importante.

El mayor problema reside todavía hoy en cómo encontrar un fármaco que interaccione con una diana selectivamente a fin de evitar efectos secundarios indeseables, aunque en los últimos años se considera en algunos casos positivo que tenga una acción dual. Puede afirmarse que es fácil encontrar compuestos activos, pero difícil identificar aquellos que poseen las mejores características para su posterior desarrollo y, finalmente, su aplicación terapéutica. En

realidad, lo que necesitamos es conocer mucho más acerca de la química de la vida, ya que la mayor parte de los procesos de regulación bioquímicos son consecuencia del reconocimiento molecular entre biomoléculas.

Digamos finalmente que la capacidad para innovar de una sociedad genera, no sólo mayor productividad, diferenciación, y valor para las empresas, sino progreso y bienestar para su conjunto, por lo que los dirigentes políticos deberían incentivarla más activamente. Por otra parte, como en la investigación industrial, el éxito requiere que al final haya un producto o un procedimiento nuevo, y unos clientes que lo comprenden, la industria farmacéutica dirige su investigación a los problemas de salud que afectan a personas que pueden sufragar el coste de la innovación. Afortunadamente, gracias a la presión social sobre las empresas farmacéuticas, a la implicación de distintas fundaciones, y a la investigación académica, muchas de las enfermedades olvidadas empiezan a ser consideradas y a disponer de vacunas y/o tratamientos eficaces.

Además de los avances mencionados hay que añadir otros, como la caracterización automatizada de proteínas por la robotización de técnicas de rayos X, el desarrollo de la resonancia magnética nuclear y de la espectrometría de masas. Las metodologías computacionales, que permiten la

investigación virtual, han sido muy importantes para investigar las interacciones de un fármaco con su diana.

El desarrollo de la Farmacología fue notablemente estimulada por el aumento de la síntesis química, que proporcionaron nuevos medios de estudio, así como nuevos agentes terapéuticos. Más recientemente la farmacología se ha beneficiado del desarrollo de otras ciencias básicas y ha contribuido, a su vez al crecimiento de las mismas. Algunos de los más grandes cambios en medicina ocurridos en el curso de las últimas décadas se pueden atribuir al descubrimiento de nuevos fármacos. El éxito en la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos no ha coincidido con un progreso en la valoración de su seguridad y eficacia clínica. Con todo, en la historia reciente de la farmacología los numerosos éxitos han superado con creces los problemas creados por los fármacos.

## NACIMIENTO DE LA BIOTECNOLOGÍA. BIOFARMACOLOGÍA

Biofármaco es el término utilizado para describir los agentes terapéuticos producidos mediante biotecnología, en lugar de por síntesis química convencional. Estos productos suponen cada vez un mayor porcentaje de los agentes terapéuticos nuevos que se registran cada año,

suponiendo en este momento más del 30%. Los procedimientos requeridos para su estudio y desarrollo son básicamente los mismos que para los fármacos sintéticos. La sustitución de la síntesis química por la creación de las condiciones adecuadas para que sean otras entidades biológicas las que elaboren las sustancias que se pretenden obtener, por un lado, y el poder manipular a voluntad las moléculas biológicas (ADN, genes) son estrategias absolutamente distintas. En las últimas décadas el desarrollo espectacular de la biotecnología y la ingeniería genética ha abierto un horizonte nuevo de posibilidades para introducir en terapéutica nuevas modalidades de tratamiento que van desde administrar productos conseguidos biotecnológicamente hasta la modificación del genoma, lo que aporta numerosas ventajas, como son:

- Conseguir la producción de moléculas complejas cuya obtención por síntesis química convencional sería difícil o imposible.
- Disminuir drásticamente los tiempos y costes de elaboración.
- Crear entidades nuevas mediante moléculas obtenidas por recombinación.
- Conseguir modelos experimentales que imiten más correctamente patologías humanas para investigar en ellos las sustancias indicadas como curativas o paliativas de las enfermedades. Ello

se consigue mediante la creación de animales en cuyo genoma se introduce el gen codificador de la patología (transgénicos) o, inversamente, suprimiendo del genoma uno o varios genes (knock out).

- Estudios moleculares que descubren nuevas estructuras o moléculas diana responsables de las patologías.
- Vectorización de los fármacos hacia sus órganos diana, para aumentar efectividad y disminuir su toxicidad sistémica.
- Crear hembras transgénicas en animales de granja en cuyo genoma no solo se introduce el gen que programa una determinada sustancia bioactiva (un anticuerpo monoclonal), sino que además se introduce en el genoma un gen que codifica la excreción preferente por vía láctea, con lo que se consigue recuperar dicha sustancia por ordeño y posterior extracción de la leche que la contiene (biogranjas).
- La terapia génica, que consiste en aportar a las células el gen cuya falta o deficiencia está produciendo la enfermedad.
- Es objeto de discusión, por razones éticas, el empleo de células madre o troncales (si son de origen embrionario. No hay problemas si son somáticas) para recuperar órganos o tejidos que lo requieran.

La gran versatilidad de modalidades que se incluyen en el concepto de biotecnología y de ingeniería genética permite afirmar que la biotecnología constituye una verdadera revolución en el descubrimiento de nuevos fármacos, así como en la fabricación de los mismos y su forma de administración, hasta conseguir los futuros tratamientos personalizados.

En los años ochenta, aparece la biotecnología convirtiéndose en una nueva e importante fuente de nuevos agentes terapéuticos como: anticuerpos, enzimas y distintas proteínas reguladoras, como hormonas, factores de crecimiento y citocinas (Buckel, 1996; Walsh, 2003). En el futuro, las terapias génicas y celulares, aunque todavía en sus comienzos, darán lugar a tratamientos diferentes. Los principios que regulan el diseño, la administración y el control de genes artificiales funcionales introducidos en las células, o de las células de ingeniería introducidas en el organismo, son muy diferentes de aquellos que se basan en los tratamientos farmacológicos y se requiere un enfoque conceptual distinto.

En sus inicios consistía en la producción de fármacos u otros productos útiles por medios biológicos, por ejemplo, producción de antibióticos a partir de microorganismos, o la producción de anticuerpos monoclonales. En el momento actual, la biotecnología se refiere al

uso de la tecnología de ADN recombinante para la fabricación de proteínas terapéuticas, el diagnóstico, la genotipificación, la obtención de animales transgénicos, etc. Entre las numerosas aplicaciones extramédicas destacan la agricultura, la medicina forense, las ciencias medioambientales, etc.

En la práctica, los biofármacos suelen tener menos problemas toxicológicos que los sintéticos, aunque presentan más dificultades durante la producción, control de calidad y para su administración (Walsh, 2003). Sin embargo, la grave toxicidad producida en voluntarios sanos en estudios en fase I del anticuerpo monoclonal humanizado TGN1412, también conocido como CD28-SuperMAB, diseñado para estimular linfocitos T, al ser un agonista del receptor CD28 de las células T del sistema inmune, indicado para tratar la leucemia linfocítica de células B y la artritis reumatoide. Los resultados clínicos del producto motivaron la publicación por la prensa sensacionalista de un titular en el que podía leerse «cobayas humanos explotan», lo que determinó el endurecimiento de las normas sobre su desarrollo con una disminución en el ritmo de producción de biofármacos. (Goodyear, 2006).

En el caso del TGN1412, el trabajo experimental realizado en animales pareció suficiente para justificar el inicio de experimentación en seres humanos, y el fármaco era prometedor

para la industria farmacéutica, por lo que Boehringer Ingelheim, tras una inversión generosa, obtuvo los derechos por parte del desarrollador del anticuerpo, TeGenero para la producción del prototipo que sería utilizado en las pruebas clínicas, contratándose para la fase I a la empresa PAREXEL.

El estudio clínico fue un estudio doble ciego aleatorizado controlado con placebo. A dos de los sujetos de estudio se les administró un placebo y seis recibieron 1/500 de la dosis máxima probada en monos, eran varones con edades entre 19 a 34 años (media 29,5); ninguno presentó hechos notables en su historial médico, y gozaban de buena salud en las dos semanas previas al ensayo. El fármaco se administró mediante infusión intravenosa, con un intervalo de alrededor de diez minutos entre pacientes y cada infusión duró entre 3 a 6 minutos. Aproximadamente cinco minutos después que el último participante recibiera su dosis, el voluntario que recibió la primera se quejó de un dolor de cabeza severo con fiebre, que le obligó a quitarse la camiseta y comentar «estarse quemando», justo después de esto, los demás participantes que recibieron el fármaco mostraron vómitos y dolor severo.

Se confirmó que los voluntarios experimentaron un síndrome de liberación de citocinas, con angioedema, inflamación de la piel y mucosas, similar al efecto de la cascada del complemento

en una reacción alérgica severa. Se trató con corticoesteroides a los pacientes para reducir la inflamación, y se realizó un intercambio de plasma para intentar remover el fármaco de su circulación. Posteriormente, se confirmó que los voluntarios sufrieron de una tormenta de citoquinas y que como resultado paradójico, la cuenta leucocitaria de los voluntarios había disminuido a casi a cero, varias horas después de la administración del fármaco. Evaluaciones clínicas posteriores, revelaron que la sangre de los pacientes contenía un número bajo de células T reguladoras, y signos tempranos de desarrollo de una neoplasia linfoide en uno de los afectados. Entre los problemas observados en la experimentación preclínica, probablemente no suficientemente analizado, fue que el fármaco inducía una activación intensa de células T acompañada de la expresión de citocinas como IL-10; otro problema fue que Parexel, no siguió la práctica simple y relativamente común de dar el fármaco a solamente un voluntario primero y esperar un tiempo suficiente para observar si no había reacciones inmediatas antes de proceder a administrar al resto de los voluntarios. Hoy es una costumbre bastante generalizada que las compañías grandes no lleven todo el peso de la investigación, muchos nuevos productos se originan en pequeñas compañías que son contactadas por las empresas grandes cuando ya han pasado las etapas tempranas del proceso de desarrollo.

## INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA: OBJETIVO DE ESTOS ESTUDIOS

Las tres grandes áreas de la investigación preclínica de un nuevo fármaco son: farmacodinamia, toxicología y cinética (incluye metabolismo). Conviene que a ser posible se lleven a cabo simultáneamente, pues los resultados de las mismas pueden condicionar proseguir o suspender el desarrollo del fármaco en estudio. La estrategia seguida anteriormente para el desarrollo de un nuevo fármaco era fundamentalmente in vivo, actualmente se ha modificado en el sentido de ser prioritarios los estudios in vitro, por lo que se aumenta el número de pruebas y disminuye el número de animales.

Como ya hemos indicado, la fase preliminar del estudio se basa en la selección del fármaco que se muestra interesante por su bioactividad, para lo cual se pueden seguir dos modos operandi. Una selección ciega, caso de no disponer de información sobre su posible actividad biológica, se utiliza una amplia batería de ensayos para investigar si el producto seleccionado produce un efecto prometedor en alguna de las pruebas. En cambio, si el compuesto ha sido diseñado para un determinado uso terapéutico, o proviene de conocimientos etnofarmacológicos, el estudio se iniciará con pruebas específicas de dicha acción, sin embargo, una vez confirmado tal

efecto, se someterá a la batería de ensayos anteriormente comentada, para conocer el perfil de actividades secundarias que generalmente acompañan a la actividad primaria, así como para detectar los efectos adversos que también siempre están presentes, no olvidemos el concepto básico en farmacología acuñado por Paracelso «*toda droga es veneno*».

El objetivo del desarrollo preclínico es satisfacer todos los requisitos que se deben cumplir antes de que un nuevo compuesto se considere adecuado para ser probado por primera vez en seres humanos, y pertenecen a estas cuatro categorías.

1. Pruebas farmacológicas, para comprobar que el fármaco no produce ningún efecto agudo potencialmente peligroso o grave evidente, como broncoconstricción, arritmias cardíacas, modificaciones de la presión arterial, ataxia, etc., lo que se denomina farmacología de seguridad.

2. Pruebas toxicológicas preliminares para eliminar la genotoxicidad y determinar la dosis máxima no tóxica del fármaco que se suele administrar diariamente durante 28 días en dos especies diferentes. Además de comprobar de forma regular la posible pérdida de peso o cualquier otro cambio que se pueda poner de manifiesto. Tras su sacrificio al finalizar el experimento, los animales se examinan minuciosamente, se

buscan datos histológicos, bioquímicos y de lesión tisular.

3. Pruebas farmacocinéticas, como estudios sobre su absorción, distribución, metabolismo y eliminación (ADME) en animales de laboratorio.

4. Desarrollo químico y farmacéutico, para valorar la viabilidad de la purificación y la síntesis en gran escala, la estabilidad del compuesto en diversas condiciones y el desarrollo de una formulación adecuada para los estudios clínicos.

Desde el punto de vista farmacológico el conocimiento del genoma representa una herramienta de incalculable valor para el desarrollo de un nuevo fármaco con potencial terapéutico. El desarrollo de la reciente tecnología de microarrays de DNA, también llamados chips o microchips de DNA permite fijar de forma covalente a un soporte sólido centenares a miles de sondas moleculares o bien genotecas. Estos microarrays son las herramientas que permiten investigar la respuesta celular a través de los cambios en la transcripción del genoma a nivel del mRNA.

Las técnicas utilizadas para el análisis proteómico, incluyen la extracción de las proteínas de un tejido, su separación y cuantificación por electroforesis bidimensional y posterior análisis por espectrometría de masas e identificación con la ayuda de bancos de datos para conocer la secuenciación de aminoácidos. La industria

farmacéutica tiene un gran interés en la proteómica con vistas a la utilización de esta tecnología aplicada al estudio de la toxicidad, descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos.

El conjunto de moléculas de un organismo o tejido constituye su perfil bioquímico o metaboloma. Los recientes avances en los métodos bioanalíticos (LC, MS, LC-MS, NMR, etc.) hacen posible la medida de los parámetros metabolómicos con gran sensibilidad y precisión.

Las pruebas básicas a seleccionar deben reunir una serie de características bien definidas, como ser suficientemente específicas de la actividad que se pretende valorar; ser de ejecución sencilla y de corta duración; en general requieren cantidades reducidas del producto. En los ensayos in vivo se elegirán a ser posible, especies de animales de pequeño tamaño, ya que generalmente se dispone de muestras muy exiguas, con técnicas de equipamiento sencillo, y se debe incluir uno o varios patrones, para comparar la potencia del producto en estudio con una sustancia de acción conocida.

La sociedad en la actualidad con respecto al desarrollo de fármacos demanda compuestos más eficaces y más seguros. Por otro lado, cada vez está más sensibilizada en contra de la utilización de animales para este tipo de ensayos. En este sentido se ha generado una concienciación

sobre el uso más limitado y racional como respuesta a la demanda social por lo que se sustituyen los modelos en animales por métodos alternativos. El parlamento europeo se ha hecho cargo de esta demanda social tomando una iniciativa legislativa en la directiva 86/609/CEE, que ha determinado el uso de modelos *in vitro* como alternativa a la experimentación animal, para los estudios de actividad farmacológica y toxicológica en estas fases iniciales del desarrollo que permite de manera eficaz reducir el número de posibles candidatos a fármacos.

De acuerdo con el destino de los medicamentos parece lo más apropiado utilizar para estudios fármaco-toxicológicos aquellos modelos *in vitro* que más se aproximen al ser humano. La idea de que la mayor parte de los efectos observados en animales, tanto farmacológicos, como toxicológicos son escalables en función de los parámetros tales como, peso, tamaño, superficie corporal, etc., tiene en el metabolismo la prueba más evidente de su inexactitud.

La acción farmacológica de un compuesto *in vivo* depende de la accesibilidad de dicho compuesto al órgano/s diana, y que lo haga a un rango de concentración determinado, por encima o por debajo del cual no ejercerá acción o bien manifestará reacciones adversas. La disponibilidad de células humanas de diferentes órganos y tejidos permite una mayor aproximación al ser

humano. En este contexto, los modelos celulares hepáticos de origen humano, constituyen la herramienta idónea para abordar estudios encaminados a predecir en humanos la toxicidad y el metabolismo hepático de las nuevas moléculas.

Los modelos *in vitro* son una simplificación de la realidad mucho más compleja como es el ser vivo, y por ello la información que son capaces de proporcionar es en muchas ocasiones parcial, sin embargo ofrecen ventajas como es su simplicidad, disponibilidad, bajo coste, fácil control de las variables experimentales, necesidad de pequeñas cantidades de muestra, y la posibilidad de realizar los estudios en etapas tempranas del desarrollo.

La utilización de modelos *in vitro* e *in silico*, así como la introducción de los métodos automatizados del análisis de las moléculas y procesamiento computarizado de los datos, permite realizar este tipo de estudio mucho antes de lo que era habitual, estos modelos actualmente no son capaces de desplazar a los modelos tanto *in vitro*, como *in vivo*, aunque son un complemento muy valioso para ellos.

La toxicidad en animales de experimentación, aun siendo de gran valor para la evaluación del riesgo tóxico, sin embargo a veces proporciona resultados que no siempre son extrapolables al hombre. La literatura médica está llena de ejemplos de medicamentos, que habiéndose conside-

rado seguros en los estudios rutinarios realizados en animales, han resultado tóxicos en el ser humano al ser administrados en la fases clínicas.

Los recientes avances en el desarrollo de modelos in vitro, permite contar con: co-cultivos, micromasas, cultivos de órgano típicos, células madre, células manipuladas genéticamente. Solamente algunos de los modelos in vitro se han aceptado desde el punto de vista regulatorio, otros se encuentran en fase muy avanzada de prevalidación o validación.

Las ómicas constituyen nuevas y eficaces aproximaciones tecnológicas para realizar estudios toxicológicos mecanísticos. El desarrollo de bancos de datos sobre perfiles de expresión génica de células diana expuestas a tóxicos y a nuevos compuestos acompañando a la creación de modelos matemáticos para analizar e interpretar los datos, hacen posible la predicción del potencial tóxico de una molécula a partir de los cambios en el patrón de experiencia génica.

La toxicología in vitro es un área muy prometedora para abordar estudios mecanísticos considerados clave hoy día para evaluar el riesgo de toxicidad de fármacos. Nuevos modelos y estrategias experimentales permitirán abordar estudios de citotoxicidad, respuesta celular, toxicocinética, modelización, metabolismo, predicción de alergias y desarrollo de biomarcadores. Son varios

los modelos celulares de los que se dispone; debe realizarse una elección adecuada del tejido y la especie, así como de un diseño experimental correcto. La extrapolación in vivo de los resultados obtenidos in vitro, son sin duda, el aspecto crucial en la investigación de modelos celulares.

En lo que se refiere a las cuestiones de seguridad, los estudios preclínicos se realizan bajo un código de comportamiento conocido como buenas prácticas de laboratorio (BPL), que incluye aspectos tales como: la validación de los procedimientos de mantenimiento de registros, análisis de datos, calibración de instrumentos y formación de personal. El objetivo de las BPL es eliminar en lo posible, los errores humanos y garantizar la exactitud de los datos remitidos a las autoridades administrativas. Los laboratorios son periódicamente evaluados para comprobar el cumplimiento de las medidas estándares, la rigidez que imponen estas normas determina que no se apliquen hasta que los proyectos no hayan sobrepasado la fase de descubrimiento.

Generalmente la mitad de los compuestos considerados candidatos a fármacos fracasan durante la fase de desarrollo preclínico. Con el resto se confecciona un informe detallado que se remite a las autoridades administrativas reguladoras, como la EMA (European Medicines Agency), FDA (Food and Drug Administration) o AEMPS (Agencia Española del Medicamento y

Productos Sanitarios), cuya autorización será necesaria para abordar los estudios clínicos en humanos. Esta autorización no se otorga a la ligera, de tal forma que las autoridades pueden llegar a denegar la autorización o solicitar nuevas investigaciones antes de proceder a la aprobación correspondiente.

El desarrollo preclínico continua durante el periodo de ensayos clínicos, en el cual se pueden generar multitud de datos, sobre todo en relación con la toxicidad a largo plazo en animales. Estos estudios de toxicología se deben ampliar durante dos años y pueden incluir estudios muy costosos en términos de tiempo para descartar efectos sobre la fertilidad o el desarrollo fetal. El fracaso de un compuesto en esta fase supone grandes pérdidas económicas, por lo que se realizan notables esfuerzos para descartar posibles compuestos tóxicos mucho antes usando métodos *in vitro* e incluso computacionales, durante el proceso de descubrimiento de los nuevos fármacos.

## MÉTODOS Y MEDICIONES EN FARMACOLGÍA: BIOANÁLISIS Y SISTEMAS DE ESTUDIO BIOLÓGICO

Hemos destacado que los fármacos son moléculas que ejercen sus efectos al interactuar con otras moléculas. Esta interacción puede generar efectos en todos los niveles de la organización biológica, desde las moléculas a las poblaciones

humanas. Gaddum, pionero de la farmacología, comentaba en 1942: *«una rama de la ciencia se hace adulta cuando se convierte en cuantitativa»*.

Bioanálisis se define como la estimación de la concentración o potencia de una sustancia mediante la medición de la respuesta biológica que produce y, ha desempeñado un papel fundamental en el desarrollo de la farmacología. Se emplea para:

- La medición de la actividad farmacológica de sustancias nuevas o de características químicas desconocidas.
- El estudio del funcionamiento de los mediadores endógenos.
- La evaluación de la toxicidad y los efectos adversos de los fármacos.

A comienzos del siglo XX se observó que los extractos del lóbulo posterior de la hipófisis incrementaban la presión arterial y la contractilidad uterina. A partir de estos datos en 1935 se definió un preparado estándar del extracto por consenso internacional, estas pruebas permitieron demostrar que los efectos se debían a dos péptidos diferentes, vasopresina y oxitocina, que finalmente fueron identificados y sintetizados en 1953. Actualmente no se necesitan tantos años de bioanálisis laboriosos para identificar nuevos mediadores antes de su caracterización química.

En 1988, un grupo japonés (Yanagisawa et al.) describe en un único trabajo muy destacable el bioanálisis, purificación, análisis químico, síntesis y clonación del ADN de un nuevo péptido vascular, endotelina.

El reciente desarrollo de los biofármacos como agentes terapéuticos certificados se ha basado en las técnicas de bioanálisis y en el establecimiento de preparaciones estándar. Los biofármacos, ya sean derivados de fuentes naturales (anticuerpos monoclonales, vacunas) o de tecnología de ADN recombinante (eritropoyetina), tienden a variar de lote a lote y necesitan ser estandarizados en lo que respecta a su actividad biológica.

En la actualidad, una de las principales aplicaciones del bioanálisis consiste en aportar información que permita predecir el efecto de un fármaco en situaciones clínicas (con el objeto de mejorar la función de los pacientes que padecen los efectos de la enfermedad). La elección de las pruebas de laboratorio, modelos *in vitro* e *in vivo*, que permitan establecer esta conexión predictiva es uno de los aspectos más importantes de la farmacología cuantitativa. Se puede llevar a cabo el bioanálisis en diferentes sistemas experimentales para desvelar el perfil de actividad de un mediador desconocido. Este método alcanzó gran valor en los trabajos de J.R. Vane et al. (1971), al demostrar que una sustancia como

el ácido acetilsalicílico ejerce su efecto a través del bloqueo de la síntesis de prostaglandinas, en 1982 recibió el premio nobel de medicina junto a Samuelsson y Bergström, por los estudios realizados sobre la síntesis y metabolismo de sustancias activas endógenas, como los prostanoides, los cuales se realizaron preferentemente mediante las técnicas in vitro de superfusión en cascada. El patrón de respuesta que se obtiene permite identificar el material activo y el empleo de estos sistemas de análisis simultáneo de muestras biológicas ha resultado muy útil para estudiar la síntesis y el destino de mediadores de vida corta, como los prostanoides y el factor de relajación de origen endotelial. Los descubrimientos posteriores han permitido ampliar el abanico de modelos, tanto en la dirección molecular como en la clínica. La aparición de los análisis de fijación, supuso un adelanto importante a nivel molecular. Más recientemente, la utilización de células moleculares modificadas mediante técnicas de ingeniería genética para expresar subtipos específicos de receptores humanos, se ha convertido en una herramienta de cribado aplicada frecuentemente para descubrir nuevos fármacos. El uso de animales transgénicos como modelo de enfermedades humanas representa un adelanto real en el estudio de nuevos fármacos.

Por tanto, el bioanálisis consiste en medir la potencia de un fármaco o de un mediador desco-

nocido a partir de la intensidad del efecto biológico que produce, compara normalmente el preparado objeto de estudio con un patrón estándar. Las valoraciones que no se basan en comparación con un estándar suelen ser poco fiables y varían de unos laboratorios a otros, para efectuar las comparaciones conviene utilizar curvas dosis respuesta, que permiten utilizar las mediciones de las concentraciones equiactivas del producto desconocido y del patrón estándar para comparar las potencias. Los ensayos en línea paralela se basan en este principio.

La respuesta biológica puede ser cuántica (se mide la proporción de pruebas en las que tiene lugar un efecto de todo o nada o gradual). En cada caso se aplican los métodos estadísticos apropiados, se emplean diferentes métodos de medición dependiendo del nivel de organización biológica en el que hay que medir los efectos farmacológicos, desde las técnicas moleculares y químicas, pasando por estudios en animales in vitro e in vivo o los estudios clínicos en voluntarios y pacientes, hasta la evaluación de los efectos en el ámbito socioeconómico.

En 1950 J.H. Burn escribió: «actualmente, los farmacólogos echan al pie de rey, pero se tragan la rana, la rata y el ratón, por no mencionar al cobaya y el pichón», lo que hace mención a que ya se había abandonado el pie de rey, como medida estándar de longitud, mientras que la

actividad de un fármaco se definía en función de la dosis necesaria para provocar por ejemplo, el vómito en pichón, la parada cardiaca en ratón, aunque era difícil poner de acuerdo a los investigadores debido a la diferencia entre los pichones, lo que determinaba que los análisis biológicos se diseñasen para medir la potencia relativa de dos preparaciones, normalmente, una es la estándar de referencia y la otra desconocida. El mantenimiento como patrones estándar de preparaciones estables de diversas hormonas, antisuecos y otros materiales biológicos es competencia del UK National Board for Biological Standards Control.

El problema principal que presentan todos los tipos de bioanálisis es el de la variabilidad biológica, y por tanto el diseño de los bioanálisis pretende:

- Limitar la variabilidad.
- Evitar los errores sistemáticos derivados de la variabilidad.
- Calcular los límites de error del estudio del análisis.

#### MODELOS ANIMALES DE ENFERMEDAD: ANIMALES GENÉTICOS Y TRANSGÉNICOS

Existen muchos ejemplos en los que un modelo intuitivo de experimentación muy simple permite predecir con bastante precisión la

eficacia terapéutica en seres humanos (Giráldez et al., 2001). Los hurones encerrados en jaulas que se balancean responden al movimiento vomitando (cinetosis), y se ha comprobado que los fármacos que alivian esos vómitos mitigan el mareo y otros tipos de náuseas en los humanos. La inyección de sustancias irritantes en las patas de las ratas (edema de carragenina), determinan que éstas se hinchen y se vuelvan dolorosas, esta prueba permite predecir con gran exactitud la eficacia de los fármacos empleados para el alivio sintomático en trastornos inflamatorios en los seres humanos. Podemos decir que existen modelos animales para muchos de los trastornos que afectan al ser humano, tales como epilepsia, diabetes, hipertensión arterial, úlcera gástrica, basados en los conocimientos disponibles acerca de su fisiología, y se han utilizado con excelentes resultados para el desarrollo de nuevos fármacos, aunque su capacidad predictiva de la eficacia terapéutica diste de ser perfecta.

Podemos por tanto generalizar diciendo que un modelo animal debería reproducir idealmente la enfermedad humana en los siguientes aspectos:

1. Fenotipo y fisiopatología similar (validez facial).
2. Etiología común (validez de construcción).
3. Respuesta semejante al tratamiento (validez predictiva).

Sin embargo en la práctica se encuentran innumerables dificultades, y los inconvenientes de los modelos animales son uno de los mayores obstáculos que bloquea el camino que va desde las ciencias médicas elementales a los avances terapéuticos. Entre estas dificultades citamos las siguientes: muchas enfermedades, especialmente en el campo de la psiquiatría, se caracterizan por una serie de fenómenos identificados en los seres humanos que son difíciles o imposible de observar en los animales, lo que descarta la validez facial. Por lo que sabemos, la manía y los delirios no tienen contrapartida en las ratas, ni podemos reconocer en estas nada parecido a una crisis de migraña o de autismo. De igual modo las semejanzas fisiopatológicas no pueden aplicarse a entidades como la depresión ni los trastornos de ansiedad en los que no se ha identificado claramente ninguna patología cerebral.

La causa de muchas enfermedades humanas es compleja o desconocida (enfermedad de Alzheimer, artrosis, enfermedad de Parkinson), necesitamos reproducir los factores precedentes (causales) en lugar de las manifestaciones posteriores (sintomáticas) de la enfermedad, aunque estas últimas constituyen la base de los modelos farmacológicos utilizados hasta ahora. El modelo de dolor inflamatorio anteriormente mencionado carece de validez de construcción para la artritis como enfermedad autoinmunitaria.

Si se emplea la respuesta al tratamiento como prueba de validez predictiva, se tiene el riesgo de pasar por alto aquellos fármacos que actúan mediante mecanismos nuevos, ya que se habrá seleccionado el modelo en función de su respuesta a fármacos ya conocidos. En el caso de la esquizofrenia es evidente que resultan eficaces los antagonistas dopaminérgicos y muchos de los modelos utilizados reflejan la función de la dopamina en el cerebro y no otros mecanismos potenciales que habría que identificar si se pretenden descubrir nuevos fármacos.

En la actualidad se emplean con más frecuencia técnicas genéticas como complemento de los métodos fisiológicos y farmacológicos convencionales para el diseño de modelos de enfermedades. Mediante reproducción selectiva se pueden obtener razas puras de animales con unas características similares a muchas enfermedades humanas. Entre los modelos genéticos de este tipo cabe citar las ratas con hipertensión arterial espontánea, los ratones con obesidad genética, los ratones y perros con propensión a la epilepsia, las ratas con una deficiencia en la secreción de hormona antidiurética y muchos otros ejemplos. En la mayoría de los casos no se han identificado los genes responsables.

Los modelos animales con enfermedades resultan muy útiles para poder investigar la patología y descubrir nuevos productos terapéuticos.

Generalmente, esos modelos solo reproducen de forma imperfecta determinados aspectos de los procesos patológicos humanos, resultan especialmente problemáticos los modelos de trastornos psiquiátricos.

Los animales transgénicos se obtienen introduciendo mutaciones en las células germinales de animales (normalmente ratones), lo que permite introducir nuevos genes (knock in), inactivar genes existentes (knock out) o mutar genes en los animales de una colonia reproductora. Los animales transgénicos se utilizan mucho para desarrollar modelos de enfermedades para las investigaciones farmacológicas, utilizándose en la actualidad muchos modelos de este tipo. La mutación inducida actúa durante todo el desarrollo y la vida del animal, pudiendo resultar letal. La nueva técnica de la mutagénesis condicional constituye un avance que permite activar o inactivar el gen anormal en el momento que se desee.

El ratón obeso, procede de una mutación espontánea en una unidad de cría de ratones, es uno de los modelos más ampliamente utilizados para el estudio de la obesidad y de la diabetes tipo 2. El fenotipo resulta de la inactivación del gen de la leptina y muestra una adecuada validez facial (elevada ingesta de alimento, obesidad importante, deterioro de la regulación de la glucosa sanguínea y complicaciones vasculares,

todas ellas características propias de la obesidad humana) y una buena validez predictiva (con una buena respuesta a la intervención farmacológica similar a la humana), pero con escasa validez de construcción ya que los humanos obesos no presentan deficiencia en leptina.

La manipulación genética deliberada de la línea germinal para obtener animales transgénicos (Rudolph et al., 1999) está adquiriendo más importancia como medio para reproducir procesos patológicos humanos en animales de experimentación y conseguir de ese modo modelos que permitan predecir mejor los efectos terapéuticos de los fármacos en los seres humanos. Esta versátil tecnología, descrita por primera vez en 1980, tiene diversas aplicaciones, como:

- Inactivación de genes específicos o bien mutación a variantes patológicas.
- Introducción de nuevos genes (por ejemplo humanos).
- Sobreexpresión de genes mediante inserción de copias adicionales.
- Control de la expresión genética por el investigador.

Con esta tecnología convencional, la anomalía genética se expresa durante el desarrollo embrio-

nario y en algunas ocasiones provoca la muerte o anomalías congénitas graves. En la actualidad, como se ha comentado, se pueden aplicar técnicas transgénicas condicionales (Ristevski, 2005) que permiten silenciar la mutación hasta la administración de una sustancia química activadora (doxiciclina en el sistema condicional de Cre-LoxP que es el más utilizado). Este abordaje, evita las complicaciones causadas por las anomalías congénitas y la adaptación a largo plazo, y permiten la elaboración de modelos más exactos de las enfermedades de adultos.

En la actualidad, casi todas las tecnologías transgénicas se pueden aplicar a los ratones, pero su utilización en otros mamíferos resulta notablemente más compleja. Otros vertebrados (pez cebra) e invertebrados (*Drosophila*, *Caenorhabditis*) se utilizan con mucha mayor frecuencia para el cribado de fármacos.

Como ejemplos notables de animales transgénicos cabe citar ratones transgénicos que expresan cantidades excesivas de formas mutadas de la proteína precursora del amiloide o presenilinas importantes en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer. Cuando tienen varios meses de edad estos ratones desarrollan lesiones patológicas y cambios cognitivos semejantes a los de la enfermedad y representan un modelo de gran utilidad con el que se pueden probar nuevos enfoques terapéuticos contra la enfermedad. De

la misma manera se ha reproducido otro trastorno neurodegenerativo, la enfermedad de Parkinson en ratones transgénicos que expresan cantidades excesivas de sinucleína, proteína identificada en las inclusiones cerebrales típicas de esa patología. Los ratones transgénicos con mutaciones en genes supresores de tumores y oncogenes se utilizan con frecuencia como modelos de cáncer humano. Los ratones en los que se ha inactivado el gen que codifica un subtipo determinado de receptor de adenosina presentan anomalías cardiovasculares y alteraciones del comportamiento, con una mayor agresividad, una respuesta menor a estímulos nocivos y un aumento de presión arterial. Estos hallazgos ponen de manifiesto la relevancia fisiológica de este receptor, cuya función se desconocía hasta hace poco tiempo, y sugieren nuevas posibilidades de desarrollo de agonistas y antagonistas de estos receptores con fines terapéuticos (para reducir una conducta agresiva o para tratar la hipertensión arterial). Sin embargo, los resultados con ratones transgénicos pueden arrojar resultados anómalos con relación a la enfermedad humana; por ejemplo cuando se reproduce en ratones la anomalía genética que causa fibrosis quística (trastorno fundamentalmente pulmonar en el ser humano) aparece una enfermedad que afecta principalmente al intestino.

## TIPOS DE ESTUDIO

### *Estudios in vitro*

En general se recomiendan adoptar para la selección de productos activos, por las múltiples ventajas que presentan, pero sobre todo porque este tipo de estudios son muy cercanos a la farmacología molecular. Estas técnicas requieren gasto de poco producto, rapidez de resultados y sencillez en la selección de pruebas (Staff of the Department of Pharmacology: Pharmacological experiments on isolates preparations, 1970). Además hay que subrayar que pueden emplear como material biológico muestras procedentes de tejidos humanos, lo que evita trasponer los resultados obtenidos en animales de laboratorio a la especie humana. Resulta operativo establecer relaciones con equipos quirúrgicos para que faciliten el material procedente de resecciones o ablaciones de humanos.

De la innumerable cantidad y calidad de la posible metodología, destacamos los cultivos celulares, en sus diversas variantes (cultivos de un solo tipo de células, cocultivos mixtos de varios tipos de células), sin embargo son más informativas las que emplean cultivos tisulares, ya que en ellos no se desorganiza la estructura del tejido, conservando su arquitectura y funciones. En este contexto, los modelos celulares hepáticos de origen humano, constituyen

una herramienta idónea para abordar estudios dirigidos a producir en humanos la toxicidad y al metabolismo hepático de las nuevas moléculas.

### *Estudios in vivo*

Hasta el momento en el que es posible la utilización de técnicas *in vitro*, la selección había que hacerla necesariamente *in vivo*, lo que no quiere decir que estas metodologías hayan quedado obsoletas o se dejen de utilizar, ya que después de la selección, en otras fases del desarrollo de un nuevo fármaco siguen siendo por ahora imprescindibles. Para practicarlas se precisa de una compleja infraestructura que permita la estabulación de animales de laboratorio en condiciones exigidas por la normativa vigente. Ante la imposibilidad de describir detalladamente la cantidad y calidad de la metodología disponible, el estudio debe disponer de modelos experimentales para evaluar la actividad sobre los distintos sistemas del organismo, contando con técnicas de imagen y electrofisiológicas. De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio general, se profundiza lo más posible en la actividad primaria del producto mediante la utilización de otras pruebas que aporten información relativa al comportamiento de éste sobre el sistema fisiológico en el que se muestra activo y en diversos modelos experimentales de la patología a la que se dirige el estudio. De los resultados que se van

obteniendo en esta prolongada fase de desarrollo, se puede ir deduciendo cuál es el posible mecanismo de acción del fármaco, para lo que será fundamental considerar tanto los resultados obtenidos *in vitro* como *in vivo*. Así mismo, se debe profundizar en su comportamiento frente a la amplia batería de actividades farmacodinámicas establecidas en la selección, con el fin de conocer el perfil de actividades secundarias, de las que se puedan deducir otras aplicaciones del fármaco (Turner, 1965).

Esta misma batería de ensayos permite desvelar los posibles efectos secundarios indeseables, que son inherentes a cada fármaco, para lo cual el compuesto en estudio deberá ser administrado a las dosis más altas (próximas a la  $DL_{50}$ ) con el fin de poner de manifiesto estas reacciones adversas. También es importante comprobar si el fármaco en estudio presenta interacciones con otros medicamentos que normalmente pueden ser administrados conjuntamente.

## TOXICOLOGÍA: ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS

Este tipo de estudios es fundamental y de especial importancia para conocer el perfil negativo, esto es, el de la toxicidad que puede implicar su uso en la terapéutica. A las autoridades sanitarias les importa más que el fármaco no cause un desastre sanitario por sus reacciones adversas,

que su modesta utilidad terapéutica, sí así fuese su uso en clínica se abandonaría rápidamente (Aldridge, 1995). La importancia de estos estudios toxicológicos se demuestra en que a diferencia de los farmacodinámicos son estrictamente preceptivos, de tal modo que existe una minuciosa normalización que impone y detalla los estudios que obligatoriamente deben realizarse de acuerdo con la legislación de la unión europea (86 /609/CEE). Los recientes avances en modelos experimentales in vitro (co-cultivos, micromasas, cultivos organotípicos, de células manipuladas genéticamente), abren nuevas perspectivas en los estudios de toxicidad. La genómica, proteómica y las más recientes metabolómica y citómica constituyen nuevas y eficaces aproximaciones tecnológicas para el estudio de los mecanismos toxicológicos. Estos estudios generalmente se realizan por institutos de toxicología, o por CROs (organización de investigación por contrato).

Las distintas áreas del estudio toxicológico comprenden los experimentos siguientes:

1. De toxicidad general (Bridges, 1991), se diferencian los que se realizan con dosis única (toxicidad aguda,  $DL_{50}$ ), de los que se realizan con dosis repetidas, durante 14-28 días (toxicidad subaguda), la cual no siempre es necesaria, y los realizados durante 6 a 9 meses (toxicidad crónica), todos ellos en dos especies de animales distintas. Lo verdaderamente relevante de estas

pruebas con dosis repetidas es el cálculo de la dosis a administrar en tratamientos prolongados.

2. De toxicidad específica en los que se estudia la influencia sobre la reproducción, mutagénesis y tumorigénesis. A raíz del terrible fracaso de *talidomida*, comercializada de 1958-1963 para la hiperémesis grávida, que provocó miles de nacimientos con focomelia. La investigación realizada demuestra que existen dos talidomidias distintas, aunque de igual fórmula molecular, en las cuales cambiaba la disposición de los grupos funcionales en un carbono, que hasta entonces no se tenía en cuenta. Se trataba, por tanto, de una sola molécula con dos enantiómeros. Está pues la forma *R* (que produce el efecto sedante que se buscaba) y la *S* (que produce efectos teratógenos). Este descubrimiento determinó que a partir de ese momento se tuviese en cuenta la estereoisomería en moléculas, utilizando el sistema *R/S* actual.

Una vez estudiados los efectos *in vitro*, se procede a evaluar preliminarmente la toxicidad aguda del fármaco ( $DL_{50}$ , y el perfil de toxicidad aguda) (Esplugues, 1982). Esto se realiza generalmente en ratones, por varios motivos: su pequeño tamaño permite utilizar dosis modestas del nuevo fármaco (punto importante, porque la síntesis de cada gramo de producto resulta generalmente muy costosa), y hay procedimientos estandarizados para evaluar la toxicidad aguda

en esta especie. Uno de estos procedimientos implica la administración de dosis logarítmicamente crecientes a distintos lotes de ratones, para determinar la dosis efectiva 50 ( $DE_{50}$  o dosis que genera el efecto terapéutico deseado en 50% de los animales) y la dosis letal 50 ( $DL_{50}$ , la que mata al 50% de ellos). Con el fin de satisfacer los requisitos de las autoridades regulatorias, es frecuente que se realicen estudios de toxicidad aguda en otra especie roedora (ratas) y al menos en una especie no roedora (cerdo, perros y monos), a fin de obtener la evidencia preliminar sobre diferencias entre especies en la respuesta al fármaco.

En la actualidad la determinación de  $DL_{50}$  se ha abandonado por distintas razones: es poco informativa, ya que alcanzando las dosis excesivas los animales pueden morir por intoxicación no específica del compuesto, como alteración del pH del organismo, volumen excesivo en el tubo digestivo, etc., también se evita el sacrificio excesivo de animales. Hoy se sustituye por otras determinaciones como la concentración citotóxica 50 ( $CC_{50}$ ) que produce la muerte celular en el 50% de las células de su cultivo.

Una vez conocida la toxicidad aguda, se pasa al estudio de toxicidad subaguda (los animales son seguidos por días-semanas). Los efectos a largo plazo (toxicidad crónica) son siempre los que implican más esfuerzo de investigación, los

animales deberán ser mantenidos durante más tiempo, se consumirá más muestra, se requerirá más trabajo de técnicos y profesionales especializados, etc. En resumen, los estudios de toxicidad crónica son frecuentemente abreviados o limitados. Es interesante saber que estos estudios son de crucial importancia para los pacientes y la sociedad (se analizan posibles efectos teratogénicos, mutagénicos, carcinogénicos y otros a largo plazo), pero que por los motivos anteriormente expuestos, frecuentemente se realizan en forma muy limitada y abreviada. Es raro que se estudie ampliamente la toxicidad crónica, aún de los medicamentos que están diseñados para uso muy prolongado en pacientes (por ejemplo medicamentos para la hipertensión arterial, diabetes, hipercolesterolemia, osteoporosis, etc.). Es inusual que los estudios crónicos en animales se extiendan durante más de 6 meses de exposición al fármaco y los humanos los recibirán para toda la vida.

## EL ADME EN FASE PRECLÍNICA

Es la tercera gran área del desarrollo biológico de un nuevo fármaco que estudia la incorporación del producto al organismo, y finalmente, la forma y vía que este utiliza para liberarse de él. Las fases de este estudio se suelen abreviar con las siglas ADME. El estudio cinético se realiza

inicialmente con el producto puro, excepto para la determinación de los procesos de liberación que precisan de las formas farmacéuticas, preparadas por el departamento de farmacotecnia, ya que lo que interesa es conocer qué porcentaje de la dosis se libera desde la especialidad, lo que es primordial para el cálculo de la biodisponibilidad. Para ello, se obtienen las curvas de niveles en sangre del producto tras su administración y eliminación, a fin de determinar el área bajo la curva, lo que indicará el total de sustancia absorbida. Cuando se necesite conocer la velocidad de absorción intestinal existen modelos muy sencillos tanto *in vitro*, como *in vivo* utilizados para su determinación.

La distribución del fármaco a nivel sistémico se realiza a través del aparato circulatorio, por lo que primero se debe determinar el grado de unión del producto a los receptores de transporte de las proteínas plasmáticas. Suele ser de gran utilidad usar el producto marcado en uno o varios átomos con isótopos radioactivos, lo que permite valorar la radioactividad contenida en el mayor número de órganos posibles, o bien, mediante autorradiografías de los cortes de los animales tratados.

Para el estudio del metabolismo son de gran utilidad el empleo de jaulas metabólicas, que facilitan la utilización de muestras de orina y heces de las que se pueden deducir las reacciones

de degradación metabólica, estos estudios se pueden realizar in vitro en cultivos de hepatocitos o de cortes hepáticos.

## INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL CON SERES HUMANOS: ENSAYOS CLÍNICOS

Una vez realizado el estudio preclínico en animales, el fármaco está listo para ser evaluado en humanos (Farmaindustria, 2001; Laporte, 2001). Debido a numerosos inconvenientes, abusos y desastres en la historia de la medicina, se han implementado sistemas de control en la mayoría de los países. La autoridad sanitaria tiene capacidad de vetar el inicio de la investigación en humanos si considera que no se brindan suficientes garantías de seguridad. En otras palabras, la investigación clínica requiere autorización previa por la autoridad sanitaria nacional. En los EEUU, la autoridad sanitaria (la FDA, o Administración de Drogas y Alimentos) tiene 30 días naturales para efectuar observaciones a una solicitud de inicio de investigación de un nuevo fármaco en humanos. Tal solicitud se conoce por su sigla: IND (Nueva Droga de Investigación).

Existe un gran interés en la farmacología clínica, que estudia los efectos de los fármacos en humanos. Este progresivo interés surge ante la dificultad de extrapolar los resultados preclínicos

al ser humano, debido a las diferencias dependientes de la especie, en la respuesta al fármaco o a su metabolismo. La farmacología clínica proporciona métodos científicos para la determinación de la utilidad, potencia y toxicidad de nuevos fármacos, esto reviste gran importancia práctica cuando se está considerando la eficacia y seguridad de los fármacos. Sin tener en cuenta estos principios y conceptos, es imposible llevar a cabo una terapéutica racional.

Los estudios en humanos pueden ser investigaciones farmacodinámicas, farmacocinéticas o bien ensayos clínicos formalizados. Los métodos de estudios no invasivos, como la resonancia magnética nuclear destinada, por ejemplo, a la medición del flujo sanguíneo regional en el cerebro (como indicador de la actividad neuronal), y la ecografía, para medir el rendimiento cardíaco, han abierto en gran medida el campo de posibilidades. Los principios científicos que subyacen al trabajo experimental en humanos, diseñado, por ejemplo, para verificar los mecanismos que utilizan otras especies son equiparables a los humanos, o para aprovechar la mayor capacidad de respuesta de una persona en comparación con la de una rata. No obstante, en este contexto resultan esenciales las cuestiones éticas y las referidas a la seguridad, por ello, los comités éticos asociados a los centros de investigación médica controlan estrechamente

este tipo de experimentos que puedan realizarse, sopesando no solo la problemática ética y de seguridad, sino también la importancia científica del estudio propuesto. En el otro extremo del espectro de la experimentación en humanos se sitúan los ensayos clínicos formalizados, que en ocasiones incluyen a miles de pacientes y que plantean como objetivo dar respuesta a preguntas referidas a la eficacia y la seguridad de los nuevos fármacos.

### ¿QUÉ ES UN ENSAYO CLÍNICO?

Según su definición legal (Real Decreto, 2004) es «*toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos, y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o detectar las reacciones adversas, y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia*». La realización de los ensayos clínicos está relacionada con dos aspectos complementarios e inseparables de la farmacología y la terapéutica. En primer lugar, el desarrollo clínico de los nuevos fármacos resulta imprescindible de tal modo que en la actualidad, ninguna nueva molécula o sustancia con efecto terapéutico puede ser comercializada, y por tanto prescrita y dispensada, sin que haya demostrado su eficacia

mediante los resultados obtenidos en ensayos clínicos. En segundo lugar, el conocimiento completo del perfil de eficacia y de seguridad del nuevo fármaco no se logra de forma definitiva cuando este puede ser comercializado. Es preciso, por tanto, realizar nuevos estudios para explorar con mayor profundidad y en condiciones de uso real cuál es el valor terapéutico que posee la nueva sustancia.

El ensayo clínico, cuando se realiza de forma correcta, dispone de herramientas que permiten el control de los posibles factores que pueden actuar de forma sistemática sesgando la respuesta o la interpretación de esta. Esta posibilidad de control sobre la aparición de errores sistémicos (sesgos) es lo que le confiere la posición más alta en la jerarquía metodológica, a la hora de juzgar la calidad de los datos que proporcionan diversas aproximaciones metodológicas.

A nivel nacional e internacional, existe un amplio marco teórico y legal que busca la seguridad de los participantes en los ensayos clínicos, sobre la base de los siguientes postulados:

- El diseño del estudio debe de ser científicamente adecuado y validado. Poner en riesgo al participante por una investigación que luego resulte inútil no es ético.

- Si los individuos son particularmente vulnerables, se debe proporcionar una protección adicional.
- Los riesgos para los individuos deben reducirse al mínimo y deben ser proporcionales a los beneficios y conocimientos previstos.
- La selección de los individuos debe ser equitativa.
- Se debe proteger adecuadamente la confidencialidad de cada uno de los participantes.
- Se debe obtener el consentimiento informado de los individuos. Esto implica que cada uno de los participantes debe ser informado completamente de todos los riesgos a los que se exponen al participar en el ensayo clínico, aún de los más improbables. Esta información debe aportarse de manera que se asegure la comprensión completa de la misma.
- Se debe conceder a todo participante de manera categórica el derecho de abandonar el ensayo clínico en cualquier momento que desee, sin que ello implique la obligación de fundamentar su decisión (en otras palabras, el paciente puede abandonar el estudio sin dar explicaciones).

Los aspectos éticos citados se relacionan básicamente con los participantes del ensayo clínico, pero en otros campos la ética puede verse

comprometida. El desarrollo de un nuevo fármaco puede llevar hasta 5-10 años y tener un costo total de 500 a 1000 millones de dólares (sobre todo en las fases clínicas, que son las más costosas), por lo cual la no comercialización posterior del mismo puede comprometer gravemente la economía de una empresa; por esta razón, en muchos casos puede generarse una gran presión a las autoridades sanitarias respectivas con el objeto de lograr una rápida aprobación y no siempre los métodos utilizados son propios del marco legal del país respectivo. Aparte de esta posibilidad de presión, hay múltiples casos en los que se han comprobado inequívocamente faltas éticas que han ido desde el simple ocultamiento o enmascaramiento de información hasta la franca generación de datos fraudulentos.

Los requerimientos éticos son mucho más fáciles de omitir en países poco desarrollados, por lo que hay una tendencia actual a la realización de ensayos clínicos en tales países. Un caso de interés, pero aparente y lamentablemente no atípico, fue el de la prueba de un nuevo fármaco en Nigeria, *trovafloxazino* durante una epidemia de meningitis. En este caso en particular, aparte de demostrarse un cierto número adicional de violaciones éticas, se logró determinar que la carta de aprobación cuya copia fue dirigida a la FDA fue redactada

por el comité de ética del hospital involucrado, un comité de ética que aún no existía en el momento iniciarse el estudio.

Hay un último aspecto que si bien no suele representar ilegalidad propiamente dicha, implica elementos cuya validez ética es cuestionable, este aspecto se manifiesta en el hecho de que muy pocos fármacos nuevos pueden considerarse como un verdadero aporte terapéutico, en el sentido de que no representan más que moléculas con pocas diferencias químicas con respecto a otras pre-existentes; en otras palabras, cuando una compañía farmacéutica obtiene una verdadera novedad farmacológica, otras pueden jugar a la ruleta molecular, soslayando las leyes sobre patentes con derivados suficientemente diferentes, pero realmente no son sino simples copias del fármaco original. Por esta razón, estos fármacos se conocen como (me too drugs, drogas yo también), que buscan solo captar parte del mercado obtenido por el fármaco original, sin incurrir en todos los gastos de su desarrollo. Esta actitud puede resultar enormemente beneficiosa desde el punto de vista económico para la compañía que copia la molécula, pero implica un perjuicio grave en el contexto global del estudio de nuevos fármacos, pues se gastan recursos en nuevos ensayos clínicos para la prueba de las nuevas moléculas, recursos que se pierden para la consecución de verdaderos avances.

De acuerdo con la terminología tradicional se distinguen varios niveles de acuerdo con el grado de enmascaramiento:

- *Ensayos abiertos*. Sólo son útiles cuando se evalúan parámetros no sujetos a interpretación por parte del médico o del paciente (determinación de niveles plasmáticos del fármaco).
- *Ensayos simple ciego*. El paciente no conoce el tratamiento que recibe.
- *Ensayos doble ciego*. Tanto los pacientes como los médicos desconocen que tratamiento se asigna a cada participante. Este procedimiento reduce al mínimo la subjetividad de los pacientes y la del médico en la evaluación del efecto del tratamiento.
- *Ensayos triple ciego*. Los pacientes, los médicos y los investigadores (técnicos de gestión de datos, estadísticos, etc.), desconocen cuál es el tratamiento administrado a cada paciente.

Los ensayos clínicos son una forma de análisis biológico importante y altamente especializada, diseñados específicamente para medir la eficacia terapéutica. La necesidad de recurrir a pacientes sometidos a tratamientos con propósitos experimentales plantea importantes consideraciones de tipo ético e impone numerosas limitaciones. Un ensayo clínico es un método para comparar objetivamente, mediante un estudio prospectivo,

los resultados de dos o más procedimientos terapéuticos. Para los fármacos nuevos se lleva a cabo durante la fase III del desarrollo clínico. Conviene saber que, hasta hace unos 50 años, la elección del modelo de tratamiento se basaba en la impresión clínica y la experiencia personal, más que en pruebas objetivas, aunque no exclusivamente. James Lind llevó a cabo un ensayo controlado en 1753 con 12 marineros en el que demostró que las naranjas y los limones conferían protección en el escorbuto. Sin embargo, tuvieron que pasar 40 años para que la marina británica aceptara su recomendación y otro siglo para que lo asumiera la marina americana. Aunque muchos fármacos de eficacia incuestionable se siguen utilizando sin haber superado nunca un ensayo clínico controlado, en la actualidad se tiene que probar de este modo cualquier fármaco nuevo antes de que consiga la autorización para su uso terapéutico. Así la digital se empleó durante 200 años como tratamiento de la insuficiencia cardíaca antes de que un ensayo controlado demostrara que tenía una utilidad muy limitada salvo en un subgrupo determinado de pacientes.

En un ensayo clínico se intenta comparar la respuesta de un grupo experimental de pacientes que reciben un tratamiento nuevo (A) con la de un grupo control que recibe un tratamiento estándar preexistente (B). El tratamiento (A)

puede ser un fármaco nuevo o una nueva combinación de fármacos existentes, así como a cualquier otro tipo de intervención terapéutica, (intervención quirúrgica, dieta, fisioterapia, etc.). La referencia con la que se compara (B) puede ser un fármaco de uso corriente o si no existe ningún tratamiento eficaz disponible en ese momento un placebo o la ausencia total de tratamiento.

En los ensayos clínicos resulta crucial utilizar controles. De poco sirve asegurar la eficacia terapéutica de un producto, basándose, por ejemplo, en un informe en el que 16 a 20 pacientes tratados con el fármaco X han mejorado después de dos semanas de tratamiento y no sabemos cómo habrían evolucionado otros 20 que no hubieran recibido tratamiento o hubieran seguido otro tipo de tratamiento. Normalmente los controles consisten en un grupo de pacientes independientes de los que reciben el tratamiento experimental, pero a veces se puede emplear un diseño cruzado en el que los mismos pacientes cambian del tratamiento experimental al de control, o viceversa, y después se comparan los resultados. Para evitar sesgos en la asignación de los pacientes a los grupos experimental y de control es esencial distribuirlos aleatoriamente. Debido a ello, actualmente se considera que el ensayo clínico controlado y aleatorio es el método esencial para poder evaluar la eficacia de un fármaco nuevo.

La asignación aleatoria de los pacientes a determinados grupos con tratamiento (o sin tratamiento) plantea inevitablemente dudas éticas. No obstante, el motivo para realizar un ensayo clínico se basa en la duda existente sobre si el tratamiento sometido a ensayo ofrece mayores beneficios que el tratamiento control.

A diferencia de los bioanálisis comentados anteriormente, los ensayos clínicos no aportan normalmente información acerca de la potencia o la forma de la curva dosis-respuesta. Únicamente comparan la respuesta producida por dos regímenes terapéuticos estipulados. En ocasiones, se plantean interrogantes adicionales, tales como la prevalencia y gravedad de los efectos secundarios, o si el tratamiento funciona mejor o peor en determinados tipos de pacientes. Por otra parte, la mayoría de los ensayos tienden a mantenerse dentro de los términos más sencillos posibles. El investigador debe decidir por anticipado que dosis va a usar y con qué frecuencia ha de administrarla, y el ensayo solamente permitirá determinar si el régimen funciona mejor o peor que el tratamiento control. No establecerá, en cambio, si el aumento o la disminución de la dosis podrán mejorar la respuesta; para concretar este punto será necesario un nuevo ensayo. La pregunta esencial que en un ensayo clínico se plantea es pues más sencilla que la que se intenta dilucidar en la mayor parte de los bioanálisis convencio-

nales. Sin embargo, la organización de estos ensayos clínicos, con controles que eviten los sesgos, es incomparablemente más complicada, prolongada en el tiempo y costosa que cualquier análisis de laboratorio.

Las etapas de la investigación clínica de fármacos se conocen con el nombre de fases I, II, III y IV (Friedman et al., 1996). En la tabla 1 se resumen las principales actividades y características de cada una de las fases que forman parte del ensayo clínico.

	Individuos en investigación	Tamaño de la muestra	Criterios de selección	Objetivos	Diseño
Fase I	Voluntarios sanos <sup>1</sup>	≤ 20	Restringido	Tolerabilidad Farmacocinética Farmacodinamia	No controlado o controlado con placebo
Fase II	Pacientes	≤ 100	Rígido	Dosis-respuesta	Controlado con placebo o tratamiento estándar
Fase III	Pacientes	≤ 1000	Amplio	Eficacia Seguridad	Controlado con placebo o tratamiento estándar
Fase IV	Pacientes	≤ 1000	Indicaciones del fármaco	Seguridad Eficacia	Controlado o tratamiento estándar

<sup>1</sup> Con fármacos muy tóxicos (anticancerosos) se realiza directamente en pacientes

Tabla 1. Características habituales de las fases del ensayo clínico

### *Fase I*

La fase inicial de la investigación clínica, fase I, tiene como objetivo principal la exploración del comportamiento farmacocinético de la nueva sustancia, y la búsqueda de la dosis o rango de dosis que puedan administrarse con aceptable tolerabilidad. Los ensayos en fase I representan la primera ocasión en la que un nuevo fármaco es evaluado en humanos. Se realiza en un pequeño grupo de voluntarios sanos (normalmente 20) y su objetivo es comprobar la existencia de posibles efectos peligrosos, por ejemplo sobre la función cardiovascular, respiratoria, hepática o renal, tolerabilidad. Lo que cabe preguntar es si el fármaco produce algún síntoma desagradable como: cefalea, náuseas, somnolencia, propiedades farmacocinéticas (se absorbe bien el fármaco, cuál es la evaluación temporal de la concentración plasmática, existen datos de acumulación del fármaco o de una cinética no lineal). Sin embargo, para enfermedades graves en las que los tratamientos suelen tener importantes efectos adversos (como cáncer o SIDA), no se considera ético someter a individuos sanos a los riesgos inherentes a tratamientos agresivos y tóxicos. Teniendo en cuenta, además, que hay muchos pacientes que han agotado sus opciones terapéuticas, suele llevarse a cabo los estudios de fase I en pacientes con cáncer o SIDA.

Los objetivos típicos de una fase I son:

- Identificar una dosis segura, para realizar ulteriores estudios. En pacientes con cáncer, y con la premisa más es mejor, es importante identificar la dosis máxima tolerada.
- Describir la toxicidad en humanos por primera vez, e identificar la toxicidad limitante.
- Describir por primera vez la farmacocinética del nuevo fármaco en humanos.

Hay tantas incógnitas a la hora de realizar una fase I, que el objetivo suele ser muy conservador en cuanto a SEGURIDAD, si el fármaco es considerado muy peligroso o inseguro, no habrá futuros ensayos clínicos. Podría ser la muerte científica y económica del fármaco. No se olvide que en el momento que finaliza la fase I, la empresa dueña de la patente del producto habrá gastado algunas decenas de millones de dólares en investigación y desarrollo. Por lo mismo, la decisión a tomar sobre la dosis inicial es muy importante. Suele elegirse una fracción pequeña (1/10 o 1/20) de la dosis que provoca toxicidad grave en la especie más sensible (usualmente, esto significa 1/10 de la DL 10 en ratones). Hay excepciones, y además, nada garantiza absolutamente que esta dosis resulte segura en humanos, existen normas estrictas para regular la forma y las condiciones bajo las cuales puede escalarse la

dosis en diferentes cohortes de pacientes o voluntarios. Un ensayo clínico de fase I puede completarse en unos cuantos meses, si todo sale bien, o en un año o más, si hay serias dificultades. En el peor escenario posible el desarrollo quedaría truncado.

### *Fase II*

Los objetivos de una fase II son: evaluar la actividad y toxicidad del fármaco. Es un ensayo clínico no controlado (no se le compara con nada, el nuevo fármaco camina solo). Se ocupa de la comprobación de las características farmacodinámicas realizadas en pacientes muy seleccionados, con el planteamiento de objetivos muy concretos, relacionados con el mecanismo de acción del fármaco.

Los estudios en fase II se efectúan en grupos de pacientes (normalmente 100), están diseñados para valorar su eficacia en la práctica clínica y, en caso de confirmarse, determinar la dosis que se debe emplear en los estudios en fase III definitivos. Con frecuencia, estos estudios engloban diferentes grupos clínicos (por ejemplo, depresión, ansiedad, fobias, etc.) para así identificar las posibles indicaciones. En el caso del estudio de nuevas dianas terapéuticas, no es hasta que no se ha completado esta fase II del ensayo cuando

se puede valorar si la hipótesis inicial es o no correcta. Una de las razones del fracaso es la ausencia de la eficacia esperada.

Según lo expresado con anterioridad, para cada patología le corresponde realizar al menos un estudio de fase II. Este punto es muy importante para considerar los requerimientos de tiempo y recursos económicos que limitan la evaluación a solamente un número muy reducido de patologías o situaciones clínicas. Por lo tanto, el futuro de un fármaco tiene que decidirse con la selección de patologías en que será evaluado. Esto depende de la información sobre el mecanismo de acción (preclínica), las dosis tolerables (fase I), y la formulación de una hipótesis sobre la potencial utilidad del fármaco en una situación fisiopatológica determinada (un diurético, al deplecionar el volumen de líquido extracelular, puede ser útil en hipertensión y en insuficiencia cardíaca; un fármaco que inhibe la síntesis de ADN podría tener utilidad como anti-viral, antineoplásico, e inmunosupresor).

Una vez obtenido un resultado favorable en una fase II, podría considerarse que el nuevo fármaco llegó al cruce de caminos y está listo para desafiar al tratamiento estándar, para lo que se diseña un ensayo clínico comparativo en el que se desea comparar eficacia y seguridad del nuevo fármaco contra el estándar.

### *Fase III*

La fase III, pretende comprobar la eficacia de un medicamento en el tratamiento de la enfermedad en grupos más amplios de pacientes (normalmente 1.000), mediante ensayos que permitan confirmar la eficacia de la dosis seleccionada en la fase I, administrada con la pauta de tratamiento prevista. Pese a que el objetivo principal y las características metodológicas de estos ensayos no les convierten en la mejor herramienta para la investigación de la seguridad de los medicamentos, esta fase suministra la información, que aunque no exhaustiva sí da idea aproximada sobre el balance riesgo/beneficio de los nuevos medicamentos.

Los estudios en fase III suelen ser un conjunto de ensayos aleatorizados con doble ciego, generalmente realizados en forma de ensayos multicéntricos en miles de pacientes, con el objetivo de comparar el nuevo fármaco con las alternativas habitualmente utilizadas. Estos ensayos son muy costosos y difíciles de organizar y a menudo tardan años en completarse, especialmente si el tratamiento está diseñado para retrasar la progresión de una enfermedad crónica. No es infrecuente que un fármaco que parece relativamente eficaz en un grupo reducido de pacientes durante la fase II, tenga unos efectos muchos menos impresionantes bajo las condiciones más rigurosas de los ensayos en fase III.

A los fines prácticos, los pacientes (con la enfermedad para la cual el nuevo fármaco fue bien en la fase II) serán asignados, sea al nuevo fármaco, sea al tratamiento estándar para que ambos grupos sean comparables, la asignación deberá ser hecha al azar, es decir que no se puede permitir que ningún factor conocido determine qué tratamiento recibe un paciente. Estos estudios se llaman randomizados o aleatorizados. Algunas compañías farmacéuticas, como Novartis, ya analizan, el perfil genético de los pacientes que participan en sus ensayos clínicos.

#### TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ELIMINACIÓN DE LOS SESGOS

Por razones éticas y económicas, en un ensayo deben participar el menor número posible de sujetos y se ha dedicado mucho trabajo estadístico al problema de decidir cuantos individuos se necesitan para obtener un resultado útil. Por su naturaleza, los resultados de un ensayo no pueden ser concluyentes, ya que se basan en una muestra de pacientes y siempre existe la posibilidad de que no sea representativa de la población de la que procede. Se pueden extraer dos tipos de conclusiones erróneas: errores de tipo I y II. Aparece un error de tipo I cuando se observa una diferencia entre A y B que no existe en la realidad (falso positivo) y uno de tipo II cuando

no se aprecian diferencias entre A y B que realmente existen (falso negativo). Uno de los factores fundamentales de los que depende el tamaño de la muestra es el grado de certidumbre que persigue el investigador para evitar ambos tipos de errores.

Existen dos métodos fundamentales para evitar sesgos en los ensayos clínicos:

1. La distribución aleatoria.
2. La técnica de doble ciego.

Cuando se comparan dos tratamientos A y B, en un grupo de pacientes escogidos, la forma más sencilla de distribuirlos aleatoriamente cada paciente a A o a B dependiendo de una serie de números aleatorios. La mera distribución aleatoria plantea un problema, especialmente si los grupos son reducidos puede suceder que ambos grupos no queden igualados en características como la edad, el sexo o la gravedad de la enfermedad. A menudo se recurre a la distribución aleatoria estratificada para evitar este problema. De este modo, los sujetos pueden dividirse por edades y después proceder a una distribución aleatoria entre A y B dentro de cada categoría. Se pueden considerar de este modo las características de la población estudiada, pero el número de grupos puede aumentar rápidamente y el proceso resulta contraproducente cuando el número de sujetos disminuye demasiado dentro

de cada grupo. Además de evitar el error generado por el desequilibrio de los grupos asignados a A y a B, la estratificación también permite extraer conclusiones más sofisticadas.

Con la técnica de doble ciego, se pretende así limitar el sesgo subjetivo. Se ha demostrado hasta la saciedad que tanto los sujetos como los investigadores contribuyen, con toda su buena voluntad, al sesgo cuando conocen el tratamiento en cuestión y esta técnica representa una protección importante. No obstante no siempre puede utilizarse.

Un tema muy debatido en relación con los resultados de los ensayos clínicos se relaciona con el llamado «sesgo de publicación», derivado del hecho que los resultados negativos suelen ser omitidos (no se reportan y/o no se someten a arbitraje y/o no se aceptan para su publicación), mientras que los resultados positivos frecuentemente pueden llegar a informarse de manera redundante. Lo que se puede entender dado que la industria difícilmente favorecerá la publicación de datos que desprestigien sus productos, y los editores de revistas científicas son renuentes a publicar resultados que no sean concluyentes. El problema estriba en que las pruebas que fundamentan la práctica clínica provienen de las publicaciones científicas, en las cuales, según lo señalado, no estaría realmente toda la información acerca de un nuevo fármaco.

Dado que este reporte selectivo de resultados no es lo ideal, se han tratado de buscar alternativas que permitan disponer de toda la información relacionada con todos los ensayos clínicos que sean realizados, habiéndose llegado básicamente a la propuesta de exigir el registro público de todos los ensayos que se lleven a cabo, incluso como posible requisito para considerar la publicación ulterior de los resultados en revistas científicas. El registro obligatorio de los ensayos clínicos desde antes de su inicio no solo favorecería su divulgación sino que permitiría garantizar la congruencia del análisis final con el protocolo previsto por los investigadores.

Supongamos un ensayo de dos ramas, A versus B. Llamemos alfa a la máxima probabilidad aceptable de interpretar como diferentes los resultados de las ramas A y B, cuando en realidad esa diferencia es debida al azar. Un valor de alfa comúnmente usado es 0.05 (5% de probabilidad de informar erróneamente que hay diferencias). En otras palabras, el valor alfa es la probabilidad máxima de tener un falso positivo. Es aún peor no darse cuenta que uno tiene entre manos un medicamento ganador. Llamemos beta a la máxima probabilidad de no reconocer una diferencia que en realidad existe. Este punto es muy serio, uno dejaría pasar un auténtico descubrimiento valioso, porque no lo evaluó

prolijamente. Peor aún si el investigador es respetado podría suceder que el producto fuese directamente descartado. El error que describe el valor beta es conceptualmente equivalente a un falso negativo. Uno quisiera correr un riesgo muy bajo de no ver un producto valioso, pero el problema es grande, para bajar el riesgo (para reducir beta) es necesario incorporar un número muy elevado de pacientes. En los mejores ensayos internacionales, el valor beta es de 0.10 (10%), y en muchas ocasiones es de 0.20 (20%). Vivimos sumergidos en la posibilidad de no ver nuevos desarrollos valiosos. En otras palabras, el estado actual de las cosas pretende defendernos hasta cuatro veces más de un falso hallazgo (alfa = 0.05) que de no ver un auténtico avance (beta = 0.20).

Por lo anteriormente expuesto, todo estudio negativo merece un escrutinio, sobre cuál era el poder estadístico del estudio para ver una diferencia entre los resultados de las ramas. El poder estadístico se define como un número.  $P = 1 - \text{beta}$ . Si beta es 0.20, entonces el poder es 0.80, eso significa que el ensayo tiene 80% de probabilidades de apreciar una diferencia de cierta magnitud.

El número de pacientes (N) necesarios para que un ensayo alcance suficiente poder estadístico puede calcularse antes de que éste se inicie. El cálculo de N depende de:

- La magnitud de la diferencia en resultados (porcentaje de pacientes vivos a 5 años del tratamiento).
- El nivel alfa elegido.
- El nivel beta elegido, e indirectamente el poder estadístico deseado.

Si uno desea alto poder estadístico para una pequeña diferencia esperada entre las ramas, requerirá tantos pacientes, que quizás el estudio nunca llegue a completarse por costoso y prolongado en el tiempo. Por eso, casi todos los estudios de fase III son multicéntricos, ningún hospital tendría tantos pacientes elegibles para el ensayo. Frecuentemente, los ensayos son también multinacionales.

Todo este desarrollo tiene riesgos, avanzar en territorio inexplorado es una aventura. Si uno quisiese una conducta de riesgo cero, ésta no existe. Quedarse en casa acostado en su cama, causa osteoporosis, activa inadecuadamente los mecanismos trombóticos, y debilita la función cardiovascular.

Si el nuevo tratamiento resultó superior, es probable que sea aprobado para la indicación (patología) en la que fue demostrado ser superior al estándar. Si el nuevo tratamiento fue inferior, probablemente no sea aprobado, y haya que evaluar si el fármaco nuevo tiene alguna posibi-

lidad en otra patología. Si hubo un empate (el nuevo tratamiento no es superior al estándar).

La demostración de la eficacia y de un aceptable balance riesgo/beneficio a través de estas tres fases de la investigación clínica es el requisito indispensable para el registro y la autorización del nuevo medicamento, pero solo será tras la comercialización del fármaco tras varios años, es cuando se puede tener una idea más precisa de cuál es el beneficio real que el medicamento aporta a los pacientes en condiciones reales de utilización, Por ello resulta necesario realizar estudios epidemiológicos que se realizan generalmente tras la comercialización del medicamento, y que constituyen la fase IV de la investigación clínica (Lilford et. al., 2000).

La realización de estos ensayos se deben ajustar al protocolo de buenas prácticas clínicas, que precisa de todos los detalles sobre el grupo de pacientes, los métodos de obtención de datos, el registro de la información y los procedimientos de análisis estadístico y documentación. Cada vez en mayor medida, se necesita la incorporación de un análisis farmacoeconómico, de manera que no solo se consideren los beneficios clínicos. Al finalizar esta fase se remite el dossier con los datos recopilados y detallados a las autoridades reguladoras para obtener el permiso para su posterior comercialización. La valoración tarda un año o más, con retrasos adicionales si se

requieren datos complementarios. En conjunto, solo el 11,5% de los nuevos compuestos que entran en fase I son finalmente aprobados (Munos, 2009).

#### *Fase IV*

Estos estudios comprenden la vigilancia en la post-comercialización obligatoria, diseñados para detectar y evidenciar cualquier efecto adverso poco frecuente que a largo plazo deriva de la utilización del fármaco en el contexto clínico de muchos miles de pacientes. En ocasiones estos estudios pueden limitar la utilización del fármaco en determinados grupos de pacientes o incluso la retirada del mismo. Casos recientes incluyen la retirada de *rofecoxib*, inhibidor de COX-2, cuando se demostró que aumentaba la frecuencia de ataques al corazón, *cerivastatina*, hipocolesterolemiante retirado del mercado, cuando se comprobó que producía lesiones musculares graves en unos pocos pacientes. *Tetrazepam*, benzodiazepina miorrelajante que la AEMPS recomienda suspender la comercialización (julio, 2013) haciéndose eco de la decisión adoptada en su día por la comisión europea, ante las notificaciones de síndrome de Steve-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

La aprobación de un fármaco para su comercialización no significa el fin de la investigación.

Tomemos por ejemplo la *aspirina*, aprobada en 1899, hasta la década del 80 no se identifican sus propiedades antiagregantes plaquetarias, y ello abrió un nuevo horizonte terapéutico y comercial. En la fase IV (post-aprobación del fármaco para una determinada indicación), se evalúan nuevas indicaciones aprobables. También se definen áreas no estudiadas previamente (dosificación en ancianos, en niños, en pacientes con fallo renal), y se describen temas de seguridad del fármaco. Este último punto es fundamental, ya que efectos adversos raros pero dramáticos pueden no haber sido detectados antes de la aprobación. Consideremos que menos de 5.000 pacientes han recibido el nuevo fármaco durante la suma de las fases I, II y III (a veces, el número es mucho menor). En contraste, en un solo país pueden venderse 20.000 unidades de un nuevo fármaco en el primer mes de comercialización. En otras palabras, la magnitud de la experiencia clínica de investigación empalidece ante el enorme número de pacientes expuestos al fármaco desde su comercialización. Por lo mismo, es importante vigilar lo que sucede, de ahí la expresión Farmacovigilancia.

## CRITERIOS DE VALORACIÓN CLÍNICA

La valoración de los resultados clínicos puede ser bastante complicada y cada vez lo es más

conforme aumenta la preocupación de la sociedad con respecto a la evaluación de la eficacia de las intervenciones terapéuticas en cuanto a mejoría de la calidad de vida y efectos beneficiosos sociales y económicos, dándole menos importancia a los efectos clínicos objetivos, como la reducción de la presión arterial, la mejoría de la conductancia de la vía respiratoria o el aumento de la esperanza de vida. Se han propuesto e investigado diversas escalas para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (Walley e Haycocks, 1977) y cada vez se tiende más a combinar este parámetro con las mediciones de la esperanza de vida para poder evaluar los años de vida ajustados por la calidad (QALY, Quality Adjusted Life Year) como medida global de la eficacia terapéutica. Con este sistema se tiende a combinar el tiempo de supervivencia y el alivio del sufrimiento en una evaluación de los efectos globales. A la hora de planificar un ensayo clínico hay que decidir de antemano el objetivo del mismo y definir los criterios de valoración pertinentes.

Los parámetros clínicos valorados pueden consistir en:

- Mediciones fisiológicas (de presión arterial, pruebas de función hepática, función respiratoria, etc.).
- Valoraciones subjetivas (alivio del dolor).

- Resultados a largo plazo (supervivencia o tiempo sin recidivas).
- Evaluación de la calidad de vida global.
- Años de vida ajustados por la calidad (QALY), que combinan la supervivencia con la calidad de vida.

Como reflejo del interés y preocupación que suscita este tema en la autonomía de Castilla y León, la Gerencia Regional de Salud, a través de la Dirección General de Recursos Humanos, ha solicitado en la secretaría técnica de la comisión de formación continuada de los profesionales sanitarios la evaluación de unas jornadas sobre ensayos clínicos (junio, 2013), con el fin de actualizar a estos profesionales en el nuevo marco legislativo que regirá la actividad de estos ensayos y, para incorporar las novedades en el procedimiento administrativo y en la práctica asistencial.

## METAANÁLISIS

Es una técnica estadística que se emplea para combinar los datos de varios ensayos independientes (siempre que todos ellos hayan utilizado un diseño con distribución aleatoria) para conseguir una mayor significación y potencia (Kirkwood et al., 2003). Este método, conocido

como metanálisis o análisis de revisión, resulta muy útil para extraer conclusiones basándose en distintos ensayos publicados, algunos de los cuales sostienen la superioridad del tratamiento estudiado sobre los controles mientras que otros no. En general el inconveniente más notable es el sesgo de publicación (Naylor, 1997), ya que como se ha comentado, se considera que los estudios negativos son menos interesantes y por consiguiente, tienen menos probabilidades de ser publicados que los estudios positivos.

La organización de los ensayos clínicos a gran escala, en los que participan cientos o miles de pacientes de muchos centros diferentes, es una tarea ingente y muy costosa. Representa uno de los mayores gastos en el desarrollo de un fármaco nuevo y puede fracasar con facilidad.

En uno de los primeros ensayos extenso (Anturane Reinfraction Trial Research Group, 1978) participaron 1.620 pacientes de 26 centros docentes de EE.UU. y Canadá y colaboraron 98 investigadores y una lista amplia de comités de organización, incluidas dos comisiones auditoras independientes encargadas de comprobar que el trabajo cumplía los estrictos protocolos establecidos. Se llegó a la conclusión de que el fármaco investigado, *sulfínpirazona* reducía casi a la mitad la mortalidad por infartos de miocardio repetidos en los ocho meses posteriores al primero y podía salvar muchas vidas. Sin

embargo, la FDA norteamericana no concedió su autorización para el uso de este fármaco, criticando el ensayo como poco fiable y sesgado en algunos aspectos. El análisis independiente de los datos demostró que el efecto beneficioso del fármaco era leve e insignificante. Con posterioridad nuevos análisis corroboraron las conclusiones iniciales, aunque para entonces ya se había confirmado la eficacia del *ácido acetilsalicílico* en esas circunstancias de modo que nunca se llegó a utilizar *sulfinpirazona*.

La clave del éxito durante el proceso de desarrollo farmacéutico de una nueva molécula, se debe a que cuenta con ciertas propiedades favorables como: actividad biológica, solubilidad adecuada, capacidad para atravesar barreras (intestinal y/o hematoencefálica), razonable estabilidad y seguridad en su administración a humanos. Se puede afirmar que han cambiado las técnicas pero no los objetivos.

En la tabla 2 se recogen las causas de fracaso en tanto por ciento durante el desarrollo de un nuevo fármaco, comparando las diferencias de los resultados obtenidos entre los desarrollos en 1991 y 2001. Siendo las razones más determinantes: falta de eficacia, problemas farmacocinéticos, toxicidad en animales, efectos adversos y razones comerciales.

	1991 %	2001 %
Falta de eficacia	30	30
Farmacocinética	20	12
Toxicidad en animales	11	20
Efectos adversos en humanos	10	13
Razones comerciales	5	20
Otras	5	7

Tabla 2. Causas del fracaso en el desarrollo de un nuevo fármaco

### ASPECTOS COMERCIALES Y SITUACIÓN FUTURA

En la tabla 3 se muestra la proporción de éxito en % de compuestos que pasan a la fase siguiente y la temporización sobre el desarrollo de estos proyectos de investigación por una compañía farmacéutica.

De su seguimiento y análisis se pueden deducir lo siguiente:

1. Se trata de un negocio de alto riesgo, en el que solo uno de cada cincuenta proyectos alcanza el objetivo de lanzar un nuevo fármaco al mercado.

Investigación y fases	Investigación y desarrollo	Desarrollo preclínico	Fase I	Fase II	Fase III	Registro	Fase IV
Proporción de fármacos que pasan a la fase siguiente	Menos de 1%		70%	50%	50%	90%	Indeterminado
Tiempo	4-6 años	1 año	1-1,5 años	1-2 años	2-3 años	1-2 años	Varios

Fuente Raymond, 2004

Tabla 3. Tanto por ciento de éxito y temporización del proceso I+D farmacéutico

2. Que consume mucho tiempo, cerca de 12 años de media.

3. Que desarrollar un nuevo fármaco cuesta mucho dinero, más de 1.000 millones de dólares (Munos, 2009). Esta estimación de gasto es cuestionada por distintos críticos, que consideran que las empresas farmacéuticas exageran mucho los costes para justificar el elevado precio de los fármacos.

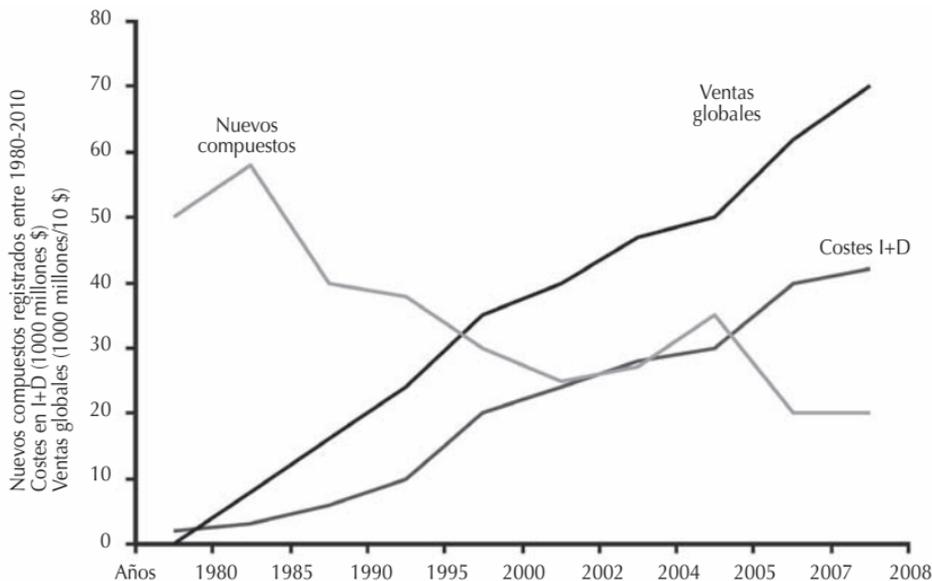
Para cualquier proyecto, el coste se incrementa rápidamente según progresa su desarrollo, siendo especialmente caros los ensayos en fase III y los estudios toxicológicos a largo plazo. El factor temporal es crucial, ya que el nuevo fármaco debe de ser patentado, generalmente al

final de la fase de descubrimiento, comenzando desde ese momento el período de exclusividad (20 años en la mayor parte de países) durante los cuales la compañía no tiene competidores en el mercado. Una vez superados esos 20 años, la patente expira y la compañía farmacéutica y otras compañías que no han asumido los costes de su desarrollo, tienen la libertad para comercializar el fármaco y venderlo más barato, de forma que los ingresos de la compañía descienden rápidamente, por tanto, la reducción del tiempo de desarrollo una vez obtenida la patente, se convierte en cuestión fundamental en todas las compañías farmacéuticas, aunque el tiempo de desarrollo se fija en 10 años, tiempo que resulta difícil reducir, no tan solo por la culminación de la investigación, sino por la serie de trabas que ponen las agencias reguladoras solicitando cada vez más pruebas clínicas complementarias antes de autorizar su licencia. El éxito para la compañía consiste en que ese fármaco una vez autorizado genere beneficios que compensen el desembolso realizado, sin embargo, parece oportuno comentar, que las empresas gastan aproximadamente el doble en publicidad, que en investigación y desarrollo.

Desde los años 90, el proceso de descubrimiento de fármacos ha estado sometido a una revolución metodológica intensa, con el rápido

desarrollo de la biología molecular, la genómica y la informática, con la expectativa de que esta situación podría proporcionar grandes dividendos en términos de velocidad, coste y tasas de éxito. La detección de alto rendimiento ha emergido, con una poderosa tecnología para la búsqueda del compuesto principal, aunque los beneficios no son claros, ya que los costes han aumentado de forma constante, las tasas de éxitos no han aumentado y el tiempo de desarrollo no ha disminuido.

En la gráfica 1, se incluyen las nuevas entidades químicas, contando los biofármacos, pero sin incluir nuevas formulaciones o combinaciones con fármacos ya registrados entre los años (1980-2010). De la misma se deduce una disminución continuada del número de nuevos fármacos introducidos en los mercados internacionales, a pesar del aumento sostenido de los costes y de la mejora de la tecnología. Muchos comentarios han surgido sobre estas cuestiones, siendo el más optimista el que se refiere a la comercialización de menos pero mejores fármacos, y que la reciente evolución en la tecnología todavía no ha suministrado su verdadero efecto.



Fuente: Centre for Medicines Research Pharmaceutical Research and Manufactures Association of America

Gráfico 1. Gastos en investigación y desarrollo I+D, ventas y nuevos registros de fármacos entre 1980 y 2010

En los años prerrevolucionarios se desarrollan los fármacos sintéticos dirigidos a nuevas dianas, caso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como *fluoxetina*, las estatinas (*lovastatina*, hipolipemiente, denominadas aspirinas del XXI), y el inhibidor de tirosina cinasa *imatinib*, en leucemia mieloide crónica y tumores del estroma gastrointestinal, han constituido importantes aportaciones a la asistencia

médica del paciente. Aun en el caso de que las nuevas tecnologías no mejoren la productividad, podemos esperar razonablemente, que aumente la capacidad de proporcionar nuevas dianas a la maquinaria de descubrimiento de nuevos fármacos que tengan un efecto real sobre la atención de los pacientes.

Las tendencias que se deberán vigilar incluyen el creciente número de biofármacos, sobre todo los anticuerpos monoclonales como el *trastuzumab* (anticuerpo frente al receptor de estrógenos utilizado en el tratamiento de cáncer de mama) y el *infliximab* (anticuerpo frente al factor de necrosis kapa beta utilizado en el tratamiento de los trastornos inflamatorios, enfermedad de Crohn), así como *adalimumab* que tiene el mismo perfil e indicaciones que el anterior, son recientes ejemplos de desarrollo favorable y otros muchos que han de llegar.

Los medicamentos se dirigen cada vez más a la patogénesis de la enfermedad, en el caso de psoriasis, los fármacos biológicos se dirigen a una diana específica, el factor de necrosis tumoral alfa, como: *infliximab*, *etanercept*, *adalimumab* y *golimumab*, que son anti TNF- $\alpha$  y anti IL 12/23, que se pueden utilizar a largo plazo sin una toxicidad orgánica específica y escasas interacciones farmacológicas. Se investiga *tofacitinib*, inhibidor de Janus-cinasa con la ventaja de su uso oral y tópico, con el inconveniente general del coste del tratamiento.

Otro de los cambios que se debe generalizar se refiere al uso de la genotipificación para individualizar el tratamiento farmacológico y así reducir el riesgo que supone administrar un fármaco a personas que no van a responder al tratamiento. La esperanza en el futuro radica en mejorar la eficacia terapéutica, no en conseguir desarrollar fármacos de forma más rápida y barata. Los costes y los requisitos exigidos por las agencias reguladoras son cada vez mayores, y el uso de la genómica para definir subgrupos de pacientes en los que sea mayor la probabilidad de respuesta a determinados compuestos terapéuticos implicará la fragmentación del mercado, a medida que nos vayamos distanciando del modelo de «un fármaco adecuado para todos» que hasta el momento, ha determinado que las industrias farmacéuticas centren su trabajo en el desarrollo de fármacos de gran difusión y venta. En este nuevo contexto, serán necesarios más productos específicos destinados a grupos más reducidos de pacientes, aunque el desarrollo de cada fármaco cueste lo mismo que los de aplicación más general, manteniendo, por otra parte, el mismo riesgo de posible fracaso.

La industria farmacéutica en estos últimos años no ha tenido buena prensa, algunos de los comentarios divulgados han sido excesivamente exagerados y duros, como: «*la industria farmacéutica se inventa enfermedades*». Sin embargo otros pueden ser merecidos, como la referida al precio de los medicamentos y sus beneficios, también por su

negativa a implicarse en problemas de salud a nivel global, como la tuberculosis y el paludismo, por las prácticas comerciales agresivas, y por distintos motivos (Angell, 2004). No se puede echar en el olvido, que a pesar de algunos de esos errores, esta industria ha sido responsable de gran parte de los avances terapéuticos de las últimas cinco décadas, sin los cuales la asistencia facultativa no hubiese progresado en la medida que lo ha hecho.

## EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DE LOS MEDICAMENTOS

Desde mediados de los años cuarenta la práctica médica ha cambiado radicalmente, se han introducido en terapéutica numerosos medicamentos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, digestivas, neurológicas, neoplásicas, psiquiátricas, respiratorias, cutáneas, etc., así como, para el tratamiento de síntomas comunes, como analgésicos, antihistamínicos, etc.

Así pues, en menos de cincuenta años se ha pasado de disponer apenas de unas docenas 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 interior bruto de muchos países. Este crecimiento se debe en parte a la cobertura farma-

cética del sistema de seguridad social, y en parte al consumo del sector privado.

La llamada explosión farmacológica dio lugar, 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. 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.

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, la globalización y el nuevo escenario industrial y de crisis del estado de bienestar a que ha dado lugar.

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 la variabilidad cuantitativa de la intensidad de la respuesta, tras la administración de dosis iguales de un fármaco determinado. En terapéutica también es frecuente que, tras la administración de la misma dosis 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 modificaciones en el tiempo de protrombina dentro de los límites deseados, unos por debajo con lo

que estarán en riesgo de tromboembolismo y otros por encima con el consiguiente riesgo de hemorragia, dado que estos fármacos tienen un margen terapéutico estrecho, es decir, 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, caso de 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 el caso de la 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 (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, entre otros, 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 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 por 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 similares. La variabilidad farmacodinámica puede ser consecuencia directa de la influencia de factores genéticos (déficit en glucosa-6-fosfatodeshidroge-

nasa), pero más a menudo lo es por factores ambientales (ingesta dietética de sal, variaciones en la temperatura) y con frecuencia por factores patológicos (fase de evolución de la enfermedad tratada, presencia de comorbilidad, etc.).

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 la causa de una importante patología. Conceptos de uso común, como eficacia, relación beneficio/riesgo, coste/beneficio, 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.

## LA ÉTICA Y BIOÉTICA EN FARMACIA

Los medicamentos son utilizados de forma masiva por la población en aquellas regiones del mundo donde se ha alcanzado su accesibilidad, lo que a nivel mundial supone un importante esfuerzo económico de la sociedad, siendo el consumo en salud entre el 6 y el 14% del PIB. La

necesidad de políticas farmacéuticas adecuadas capaces de encontrar el equilibrio entre calidad y equidad de acceso a los medicamentos, evitaría afectaciones en el bienestar de la sociedad tanto en el orden social como económico (Gutiérrez, 2004). Alternativas como la lista de medicamentos esenciales y la utilización de genéricos, están convirtiéndose en una preocupación para la poderosa industria farmacéutica.

En el futuro la formación del farmacéutico, requiere además del conocimiento de las ciencias farmacéuticas, una progresiva introducción al conocimiento de las ciencias del comportamiento y a las técnicas de comunicación. En estas ideas se fundamenta la necesidad de la incorporación de la Bioética como disciplina en la formación de este profesional, al ser considerada como un puente de unión entre las ciencias farmacéuticas y los valores humanos.

Llama la atención notablemente el hecho de la escasez de farmacéuticos con formación bioética, lo cual constituye una preocupación de organismos internacionales que tienen que ver con el cuidado de la salud como la OMS y la OPS. También resulta muy significativo que la poderosa industria farmacéutica no dedique recursos para la realización de programas que proporcionen la formación y desarrollo bioético de sus profesionales. En relación con lo anteriormente señalado, cobra mayor peso la función que deben

desempeñar las universidades en la preparación y formación de estos profesionales, ya que estas instituciones no deben tener en cuenta sólo las necesidades del presente, sino su responsabilidad para considerar las demandas futuras. La función de las universidades en la formación académica y educación moral de los profesionales farmacéuticos, así como la creciente responsabilidad con la educación postgraduada y la investigación científica e innovación tecnológica, exigen incorporar a sus contenidos elementos de la bioética que les permitan participar en el debate contemporáneo y cumplir con las obligaciones y responsabilidades sociales.

#### DIAGNÓSTICO MOLECULAR Y PERSPECTIVAS FUTURAS

En estos momentos está clara la importancia del diagnóstico molecular y la necesidad de que se convierta en parte de las pruebas rutinarias de laboratorio para que los profesionales de la sanidad seleccionen los medicamentos y las dosis para cada paciente.

La aplicabilidad clínica de las pruebas farmacogenéticas debería ser considerada para los casos siguientes:

- Enfermedades crónicas que requieran largos períodos de terapia.
- Terapias a largo plazo antes de que su eficacia esté evaluada.

- Terapias muy caras.
- Osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas y cáncer, para las cuales una terapia inadecuada puede tener consecuencias irreversibles.
- Tratamientos asociados con un severo, pero bajo riesgo de un evento adverso.
- De acuerdo con el coste provoquen una alta incidencia de un evento adverso desagradable.

Para ciertos polimorfismos genéticos, como los relacionados con CYP2D6 y TPMT (tiopurina metiltransferasa) son la evidencia suficiente de la importancia de la variabilidad genética y su implicación en la terapéutica como para proponer estudios poblacionales basados en pruebas farmacogenéticas. El citocromo P450 y su isoforma CYP2D6, sustrato de más de 40 fármacos, permite escoger la dosis de fármaco específica, especialmente en el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas. Un estudio reciente en los Estados Unidos mostró que en 100 pacientes a los que se les prescribió fármacos para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas, 45 de ellos recibieron medicamentos que dependían primariamente de CYP2D6 para su eliminación y se observaron reacciones adversas en cada paciente con mutaciones heredadas que inactivaban el gen CYP2D6.

Teniendo en cuenta que los farmacéuticos son reconocidos expertos en fármacos, constituyen

los profesionales del sector de la salud con muy buenas condiciones para asumir la responsabilidad del control y seguimiento de la terapia por fármacos según la información genética de cada paciente. El farmacéutico necesitará no solo tener conocimientos sobre la farmacogenética sino también de sus implicaciones éticas, por lo que deberá explicar al paciente los aspectos siguientes:

1. Por qué ciertos medicamentos son seleccionados y no otros basado en su perfil genético.
2. Por qué el efecto adverso a fármacos es más severo en un paciente que en otro.

Las pruebas farmacogenéticas son el primer ejemplo de exámenes de ADN, que pueden aplicarse a toda la población de forma rutinaria aunque todavía falta camino para disponer de un microprocesador (chip) de ADN que pueda identificar todos los fármacos a los que un paciente en particular sea sensible. De todas formas existe una evidencia creciente de que la farmacogenética cobrará una mayor importancia en los servicios de salud. Algunas autoridades sanitarias predicen que en el futuro será considerado no ético, el no realizar pruebas de genética a pacientes expuestos a dosis de fármacos que puedan provocarles reacciones adversas.

Los avances en la farmacogenética ofrecen un mecanismo que permite prescribir fármacos

apartándose del empirismo, y no solo identificar el fármaco sino realizar recomendaciones de la dosis más segura y efectiva según el genotipo individual de cada paciente. Esto reducirá sustancialmente la necesidad de hospitalización y los costes asociados. Se está entrando en la era de la terapia de fármacos personalizados, en la que usar el genotipo para individualizar la terapia con medicamentos será la norma (Weinshilboum et al., 2004; Sween et al., 2007).

Un ejemplo interesante, en este sentido, es el fármaco antineoplásico *gefitinib*, que tiene gran eficacia en el cáncer de pulmón, pero únicamente en el 10% de los casos los pacientes que responden a este fármaco presentan mutaciones en el receptor tirosinacinasas, que es la diana farmacológica del fármaco, los cuales se pueden identificar previamente mediante la caracterización genotípica (Lynch et al., 2004).

## LA INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA EN ESPAÑA. PLAN PROFARMA (2009-2012)

La patronal Farmaindustria, considera que el gasto público en medicamentos puede decrecer este año hasta el 20% y pide a la administración un marco regulador estable y predecible que les permita planificar sus inversiones, con el objetivo de que la investigación en España no entre en una fase sin retorno de la

que todos tengamos que lamentarnos, lo que constituiría un grave error histórico (FEFE, 2012). Las medidas de contención del gasto farmacéutico adoptadas por los gobiernos en los dos últimos años han obligado a la industria farmacéutica española a reducir su inversión en I+D un 5,3% en 2011, hasta los 974 millones de euros. Es la primera vez desde 2007 que la industria baja de los 1.000 millones de euros en investigación.

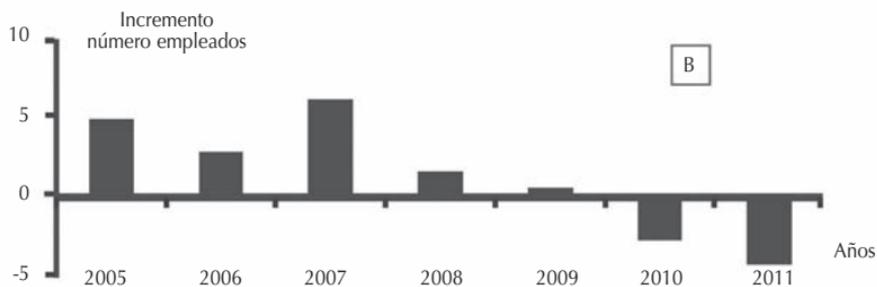
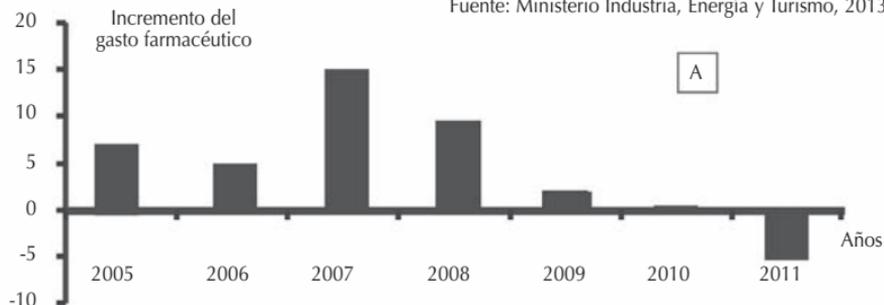
La industria farmacéutica es junto con la del automóvil, el sector empresarial que más invierte en investigación y desarrollo en España, por delante de otros sectores de alta tecnología como las telecomunicaciones o la aeronáutica. Pero este buen comportamiento se ha frenado tras el fuerte impacto que han tenido las medidas tomadas por el gobierno para ajustar el gasto farmacéutico en España, y a las que en 2012 se han incorporado como el copago de medicamentos y la decisión del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de dejar de financiar 417 fármacos para síntomas menores, lo que ha supuesto un ahorro de 458 millones de euros. Tras la implantación de estas medidas, Farmaindustria considera que el coste de los medicamentos financiados por el sistema nacional de salud ascendió a 9.956 millones de euros en 2012, un 20% menos que en 2009, cuando el gasto farmacéutico tocó techo.

De los 974 millones de euros en la inversión en I+D de la industria farmacéutica, 470 millones se destinaron a ensayos clínicos y más de 137 millones a investigación básica. De manera similar también se ha visto afectado el empleo, ya que el número de trabajadores pertenecientes al área de investigación y desarrollo de las industrias farmacéuticas en el último año fue de 4.490 personas, un 4,2% menos que el año anterior, lo que supone el nivel más bajo desde 2006 y el segundo descenso consecutivo, ya que en 2010 el número de empleados cayó 2,6%, algo que Farmaindustria lo considera inédito.

En la gráfica 2, en *A* se recogen entre los años 2005 a 2011 los incrementos o decrementos en los gastos de investigación de I+D, y en *B* las variaciones en el número de empleados. A pesar de que se han generado menos empleos, su cualificación es cada vez mayor, cuatro de cada cinco empleos en I+D de la industria farmacéutica corresponden a titulados superiores (licenciados y doctores), que han pasado de ser menos de dos tercios de la plantilla empleada en I+D en 2003 a ser más de cuatro quintas partes en 2011.

Asimismo, los laboratorios farmacéuticos son los que más colaboran con centros públicos de investigación, universidades y hospitales dedicando un 43% de su inversión en I+D, 415,7 millones de euros en 2011, a los gastos de investigación realizados con instituciones en extra-

Fuente: Ministerio Industria, Energía y Turismo, 2013



Gráfica 2. A - Gasto en I+D de la industria farmacéutica  
B - Empleados en la industria farmacéutica

muros, mientras que los gastos intramuros ascendieron a 559 millones de euros, de los que el 49,3% se realizaron en Cataluña; el 38,7% en Madrid y el 12% restante entre otras comunidades autónomas y el extranjero. Por otro lado en 2011, la industria farmacéutica invirtió cerca de 200 millones de euros en biotecnología en

nuestro país, lo que supone el 20,4% de la I+D farmacéutica en España. La mayor parte de las compañías biotecnológicas, tanto en las fases preclínicas, clínicas, como de comercialización, desarrollan total o parcialmente estas actividades en España.

Para mantener este nivel de inversión, fuentes de la patronal farmacéutica señalan que este sector necesita un marco de estabilidad y unas condiciones de mercado adecuadas para el desarrollo de su actividad. Aseguran que la industria farmacéutica posee dos características que determinan su especial singularidad: por un lado, la investigación en medicamentos es sumamente larga, entre 10 y 12 años, es arriesgada, solo una de cada 10.000 moléculas investigadas llegan a convertirse en un producto económicamente viable, y es costosa, el coste medio de investigación de un nuevo medicamento supera los 800 millones de euros. Por otro lado, es un sector fuertemente intervenido en el que el regulador estatal, controla todo el proceso de investigación, producción y comercialización.

El ministerio de Industria, Energía y Turismo mantiene vigente el PLAN PROFARMA, con objeto de fomentar la competitividad en la industria farmacéutica, continua y amplía las tareas emprendidas en los anteriores programas partiendo de la evolución de sus resultados, así como teniendo en cuenta el nuevo escenario

industrial español, con el fin de favorecer un marco de estabilidad y certidumbre para la industria farmacéutica que fomente un mayor nivel de inversión por parte de la misma.

El objetivo genérico es favorecer la modernización del sector y potenciar las actividades que aportan un mayor valor añadido fundamental para el sector farmacéutico de manera que se invierta en nuevas plantas industriales, así como en nuevas tecnologías para la producción y desarrollo de la investigación. Por tanto, incrementar la competitividad en la industria farmacéutica implica:

- Para las empresas nacionales, buscar mercados más amplios por medio de la internacionalización, incorporar la utilización de nuevas tecnologías en sus procesos productivos y de investigación y mejorar en la selección de sus líneas de investigación.
- Para las empresas multinacionales, aumentar su compromiso en el desarrollo de la estructura industrial, ya que éste no se corresponde con el séptimo puesto en el ranking mundial de ventas que ocupa el mercado español, aumentando su esfuerzo inversor tanto en producción como en I+D+i en España, mejorando significativamente la balanza comercial.

En la tabla 4 se muestran los resultados de las convocatorias 2009-2012 del programa PROFARMA,

Indicadores	2009	2010	2011	2012
Inversión I+D	52 millo. €	59 millo. €	65 millo. €	70 millo. €
Inversiones producción	210 millo. €	230 millo. €	250 millo. €	270 millo. €
Empleo I+D	4.700	5.000	5.200	5.400
Empleo producción	14.100	14.300	14.600	14.900
Balanza comercial	-2.900 millo. €	-2.800 millo. €	-2.600 millo. €	-2.400 millo. €
Gastos corrientes sobre ventas al SNS	13,5%	14%	14,5%	15%

SNS = Sistema Nacional de Salud

Fuente: Ministerio Industria, Energía y Turismo, 2003

Tabla 4. Resultados PROFARMA 2009-2012

con los resultados suministrados por las distintas compañías que participaron en las convocatorias 2007, 2008, 2009 y 2010, se deduce que las empresas se han esforzado en cumplir los objetivos marcados, lo que permite afirmar que éstos han servido de estímulo para las empresas. En cuanto a las convocatorias 2011 y 2012, se puede sostener que el programa ha amortiguado los efectos negativos de la crisis.

Culmino esta exposición, en la que he tratado de poner de manifiesto que para el desarrollo y descubrimiento de nuevos fármacos es necesario

contar con equipos multidisciplinares de investigadores bien formados en las distintas ramas de la ciencias biosanitarias, bien coordinados y dirigidos para llevar a buen puerto la investigación de los nuevos fármacos, y así comercializarlos con el fin de preservar la salud y combatir la enfermedad.

Muchas gracias por su respetuoso silencio y benevolente atención.

*He dicho.*



## BIBLIOGRAFÍA

- Aldridge, W.N. 1995. Mechanisms in concepts in Toxicology. Taylor&Francis.London.
- Angell, M. 2004. The truth about the drug companies. Random House. New York.
- Anturane Reinfarction Trial Research Group. 1978. N. Engl. J. Med.: 298, 289-295.
- Avendaño, C., 2004. R. Acad. Nac. Farmacia. 11-56.
- Betz, U.A.K., 2005. Drug Discov. Today. 10: 1057-1063.
- Bova, S., Saponara, S., Rampa, A., Gobbi, S., Cima, L., Fusi, F., Sgaragli, G., Cavalli, C., Rios, C., Striessnig, J., Bisi, A. 2009. J. Med. Chem. 52 (5): 1259 - 1262.
- Bridges, J.W. 1991. Alternatives to animals in toxicity studies. En: Currents Perspectives in Toxicology. Research Centre Limited. Huntingdon.
- Betablocker Heart Attack Trial Research Group. 1982. JAMA. 247: 1707-1714.

- Brockmoller, J., Kierchheiner, J., Meisel, 2000. Pharmacogenomics. 2:125-151.
- Bruneton, J. 2001. Farmacognosia, fitoquímica, plantas medicinales. Acribia. Zaragoza.
- Cascales, M<sup>a</sup>., Gómez-Lechón, M<sup>a</sup>. J., O'Connor, J.E. 2005. R. Acad. Farm. 21-42.
- Chivian, E. et al. 2008. Sustaining Life: How Human Health Dependens on Biodiversity. University Press. Oxford.
- Coma, I., Clark, L., Diez, E., Harper, G., Herranz, J., Hofmann, G., Lennon, M., Richmond, N., Valmaseda, M., Macarron, R. 2009. J. Biomol. Screening. 14(1): 66-76.
- EMEA. 1994. Guidance for dose selection for carcinogenicity studies of therapeutics (ICH S1C). III/5083.
- Espugues, J. 1982. Farmacología general. Fundación García Muñoz. Valencia.
- Farmaindustria.2001. Ensayo Clínico en España. Equipo de Diseño La Luna. Madrid.
- FEFE. 2012. Observatorio del medicamento. Federación Empresarial de Farmacéuticos Españoles. Madrid.
- Friedman, L.M., Furberg, C.D., De Mets, D.L., 1996. Fundamentals of clinical trials. Mosby. St Louis.

- Giraldez, A., Romero, A. 2001. Procedimientos Experimentales en Farmacología y Toxicología. En: Ciencia y Tecnología en Protección y Experimentación Animal. McGraw-Hill Interamericana. Madrid.
- Goodman & Gilman.2007. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. McGraw-Hill Interamericana.
- Goodyear, M. 2006. B.M.J. 332: 677-678.
- Gutierrez Gutiérrez, R. 2004. Rev. Cubana Farm. 3: 38.
- Gutiérrez Ravelo, A. 2009. R. Acad. Cienc. Exact. Fís. Nat.103 (2): 409-419.
- Hopkings, A.L., Groom, C.R. 2002. Nat. Rev. Drug Discov. 1: 727-730.
- Hrobjartsson. A., Gotzsche, P.C., 2001. N. Engl. J. Med.:344: 1594-1601.
- Hüser, J, 2006. High throughput screening in drug discovery. Wiley-VCH. Weinheim.
- Kramer, R., Cohen, D. 2004. Nat. Rev. Drug Discov. 3: 965-972.
- Kirkwood, B.R., Sterne, J.A.C. 2003. Medical statistics. Wiley-Blackwell.
- Laporte, J.R. 2001. Principios básicos de investigación clínica. Astra-Zeneca. Barcelona.

- Lilford, R.J., Brauholtz, D. 2000. *J. Epidemiol. Community Health.* 54: 731-739.
- Lindsay, M.A. 2003. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2: 826-831.
- Lynch, T.J., Campana, D.W., Sordella, R., Gurubhagayatula, S., Okimoto, R.A., Bramigan, B.W., Harris, P.L., Haseriat, S.M., Supko, J.G., Haluska, F.G., Louis, D.N., Christian, D.C., Settleman, J., Haber, D.A. 23004. *N. Engl. J. Med.* 35(21): 2129-39.
- Munos, B. 2009. *Nat. Rev. Drug Discov.* 8: 959-968.
- Naylor, C.D. 1997. *Br. Med. J.* 315: 617-619.
- Rang, H.P. 2006. *Drug Discovery and Development.* Elsevier. Amsterdam.
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J., Henderson, G. 2012. *Farmacología.* Elsevier. España. S.L.
- Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero por el que regulan los ensayos clínicos con medicamentos. (B-O-E- n° 33, 7 febrero, 2004).
- Ristevski, S. 2005. *Mol. Biotechnol.* 29: 153-164.
- Rudolph, U., Mohler, L. 2004. *Europ. J. Pharmacol.* 375: 327-337.
- Staff of the Department of Pharmacology: Pharmacological experiments on isolates preparations. 1970. University of Edinburgh. Churchill Livingstone. Edinburgh.

- Sundber, S.A. 2000. *Curr. Opin. Biotechnol.* 11: 47-53.
- Turner, R.A. 1965. *Screening methods in pharmacology.* Academic Press. New York.
- Walley, T., Haycocks, A. 1997. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 43: 343-348.
- Walsh, G, 2003. *Biopharmaceuticals.* Wiley. Chichester.
- Weinshilboum, R., Wang, L. 2004. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 3(39): 739-48.
- Yanagisawa, M, Kurihara, H., Kimura, S. 1998. *Nature.* 332: 411-415.



Este libro terminó de imprimirse  
el diez de septiembre de 2013,  
veinte días antes de  
la jubilación de su autor.



VNiVERSIDAD  
DSALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL