

El ensayo clínico en oncología: conceptos generales

... y también en este número:
**Inclusión de mujeres
en ensayos clínicos**

Los grandes avances en la investigación básica y clínica han permitido aumentar el conocimiento global sobre el cáncer. Uno de los adelantos más significativos ha consistido en la descripción de los procesos celulares ligados al origen, desarrollo y crecimiento de células de estirpe neoplásica, que se han convertido en punto de mira para multitud de agentes con supuesto poder antineoplásico. En la célula, la interferencia de señales de transmisión a nivel de membrana o a nivel citoplasmático, la interrupción total o parcial del ciclo celular, la inducción de mutaciones o el control de genes supresores, han demostrado ser métodos eficaces para el tratamiento del cáncer. Más allá de la propia célula, otros agentes actúan limitando la progresión de las células neoplásicas a nivel local o a distancia, o inhibiendo directamente la angiogénesis. La disponibilidad de agentes inmunomoduladores o incluso el reciente desarrollo de vacunas con la finalidad de superar la tolerancia inmunológica propia del cáncer pueden significar también un paso adelante en la terapia antineoplásica.

Nos encontramos, pues, en un momento muy interesante. La constante aparición de nuevos agentes potencialmente eficaces obliga a concentrar esfuerzos con la finalidad de distinguir con suficiente rapidez cuáles son aptos para engrosar la batería de fármacos disponibles y cuáles no. Los anticuerpos monoclonales, los taxanos (paclitaxel, docetaxel), los inhibidores de la topoisomerasa I (irinotecan, topotecan), o los nuevos derivados del platino (oxaliplatino), son sólo algunos ejemplos de este dinamismo que no sólo ha ampliado las posibilidades terapéuticas para indicaciones quimiosensibles, sino incluso en algunas especialmente quimiorresistentes. La situación se complica cuando se reconoce la naturaleza multidisciplinar del tratamiento del cáncer. La combinación de la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia así

como la intención con que se trata al paciente también son aspectos a tener en cuenta.

Cuando en oncología se habla de beneficio terapéutico se entiende beneficio respecto a la supervivencia. Sin duda alguna este es el objetivo más importante en el desarrollo de cualquier nueva opción terapéutica. Aunque no es el único objetivo, ya que la reducción del tamaño tumoral o el control de su crecimiento, así como el control de los síntomas, son también prioritarios. En oncología, incluso el desarrollo de principios sin aparente gran beneficio clínico puede arrojar gran cantidad de información sobre la patogenia del cáncer e incluso modificar las pautas de su tratamiento.

En el desarrollo clínico de agentes citotóxicos pueden distinguirse esencialmente dos periodos. Uno previo al registro y otro tras la comercialización del fármaco. Ambos son esenciales para conocer el verdadero potencial terapéutico de dichos principios. Estos dos periodos no hacen referencia al tipo y diseño de los ensayos a realizar (fases I a IV) sino al objetivo implícito en cada uno, el registro y comercialización primero y la expansión de su uso después.

Periodo previo al registro

El objetivo principal de dicho periodo es poder obtener los datos suficientes que permitan registrar y comercializar un nuevo agente antineoplásico. La continua armonización internacional de los métodos de desarrollo clínico y la puesta en vigor de diversas normativas han definido claramente los requisitos mínimos para la investigación clínica y posterior registro de fármacos para uso en humanos, incluidos los antineoplásicos. Pero existen algunos aspectos particulares que distinguen el desarrollo clínico de estos fármacos del de otros

grupos terapéuticos. La evolución natural y el pronóstico de la enfermedad, la diversidad de indicaciones, el hecho de que los tratamientos disponibles resulten en general particularmente tóxicos y la urgencia de nuevos tratamientos eficaces hacen de este tipo de fármacos algo especial.

Objetivos de la fase I

La fase I pretende determinar la dosis y el esquema más apropiado de administración, el perfil farmacológico y los efectos adversos y tóxicos.^{3,5}

Estos ensayos siempre se realizan con pacientes diagnosticados de un proceso neoplásico avanzado, que no dispone de opciones terapéuticas eficaces o que ha demostrado ser refractario a cualquier opción terapéutica. Se trata de una población muy heterogénea.

Se suele escoger diferentes esquemas de administración que deben tener en cuenta los días a administrar el fármaco, la vía de administración y la periodicidad del ciclo de tratamiento. El escalamiento de dosis debe hacerse según cada modelo seleccionado ya que pueden demostrarse diferencias no sólo en el perfil de toxicidad o en la gravedad del mismo, sino incluso en la máxima dosis tolerable (MDT) y en la intensidad de dosis suministrada.

Los fármacos citostáticos suelen administrarse en mg/m² y el escalamiento de dosis se hace de forma progresiva. Se incluyen tres pacientes en cada nivel y sólo se pasa al siguiente nivel si ninguno de los pacientes presenta toxicidad limitante de dosis (TLD), definida en el protocolo y relacionada de forma directa con la naturaleza del fármaco. En caso de presentarse esta situación, se incluirán tres pacientes más en dicho nivel. Si entonces el 50% de los pacientes incluidos en este nivel desarrolla toxicidad limitante de dosis, se finaliza el reclutamiento. La dosis de este nivel se define como «máxima dosis tolerable» (MDT) y la dosis del nivel anterior como la «dosis recomendable» (DR) para los estudios en fases más avanzadas.

En un ensayo en fase I en monoterapia el diseño es sencillo. La metodología se complica cuando el ensayo pretende combinar dos fármacos. En este momento, el escalamiento puede ser de un fármaco manteniéndose el otro a dosis fijas, o de los dos, en un proceso alternativo. El segundo método se ajusta mejor al rigor metodológico pero enlentece el proceso de reclutamiento al multiplicar el número de niveles de dosis. A pesar de todo, este proceso sólo es realmente factible si el esquema de tratamiento se basa en dos fármacos diferentes. ¿Qué ocurre cuando se pretende combinar tres o más fármacos? ¿Cuál es el mejor método para obtener las dosis de combinación? Normalmente la combinación de la experiencia publicada y la experiencia del clínico, junto con un detallado plan de reducción de dosis acostumbra a resultar suficientes en estos casos.

La combinación de un fármaco en desarrollo clínico con otros principios conocidos, no suele realizarse de entrada, a no ser que el beneficio terapéutico demostrado en monoterapia no sea suficientemente interesante. Por lo tanto, la combinación de diferentes principios antineoplásicos para el tratamiento del cáncer suele producirse en cuanto dichos fármacos están comercializados y a disposición del clínico y de los pacientes y fuera de los rigores de la metodología de ensayo clínico.

Los efectos tóxicos son considerados en esta fase la variable principal de evaluación. Los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o los «criterios comunes de toxicidad» (CCT) describen diferentes tipos de signos y síntomas tóxicos y los clasifican en diversos grados (grado I a IV). Los ensayos clínicos en fase I con agentes citotóxicos deben incluir siempre los criterios que definen la «toxicidad limitante de dosis» (TLD) del fármaco.

Estos criterios se consideran estándar en fase I y se utilizan como objetivo principal debido al criterio que establece la existencia de una relación dosis dependiente entre los efectos tóxicos y la eficacia antitumoral. Así, la toxicidad no sería más que el espejo de la eficacia antitumoral. Este principio, ampliamente utilizado en la clínica oncológica, puede no ser siempre válido, sobre todo en aquellos casos en que el mecanismo responsable de la eficacia antitumoral y el responsable de la aparición de la toxicidad son distintos.

Existen otros factores que cuestionan la certeza de los criterios de toxicidad para definir la DMT de un citostático. Por ejemplo, la población incluida en estos ensayos son siempre enfermos diagnosticados de cáncer en estadios avanzados, que progresan, son refractarios o no pueden recibir ninguna otra alternativa terapéutica. Generalmente este tipo de pacientes presenta una calidad de vida deficiente, por lo que pueden ser más sensibles a los efectos tóxicos del fármaco.

Aunque los criterios tóxicos nunca pueden obviarse, debe considerarse también la inclusión de otras variables, como los niveles plasmáticos, el efecto a nivel molecular u otras variables relacionadas con la actividad del fármaco. El efecto a nivel molecular y la inhibición adecuada del mecanismo celular diana puede determinarse por pruebas directas, por ejemplo la disminución de la concentración de una determinada proteína diana; o indirectas, por ejemplo, la disminución de productos finales procedentes de las vías metabólicas ligadas a las proteínas diana. El problema metodológico surge al no disponer siempre de pruebas analíticas específicas para medir eficazmente las variables deseadas, a la vez que no siempre la variable relevante es la responsable de la eficacia antitumoral.

La utilización de criterios de respuesta tumoral no es realmente útil en la fase I. Normalmente, la población

seleccionada en estos ensayos es muy heterogénea, no tienen un diagnóstico común y se encuentran en un estadio de su enfermedad donde la valoración sobre la eficacia del agente en cuestión es siempre cuestionable.

La combinación apropiada de criterios de toxicidad, niveles plasmáticos e inhibición de los parámetros moleculares debe no sólo definir la dosis apropiada, sino también establecer o no la continuidad del programa de desarrollo del fármaco.

Objetivos de la fase II

Se trata de ensayos clínicos prospectivos, generalmente no controlados cuyo objetivo principal es determinar la eficacia de los agentes estudiados.^{2,3,4,7}

Se realizan con un número limitado de pacientes diagnosticados con el mismo proceso neoplásico, confirmado histológicamente, en estadio avanzado, que no dispone de opciones terapéuticas eficaces, o que ha progresado, o ha demostrado ser refractario a cualquier opción terapéutica. La indicación seleccionada debe especificar el tipo de tumor, el estadio de la enfermedad así como la intención del tratamiento (neoadyuvante, adyuvante, paliativa).

La variable utilizada para evaluar la eficacia antitumoral es el grado de regresión del tumor medido con técnicas de imagen apropiadas. Los criterios de respuesta tumoral definidos por la OMS se dividen en «respuesta completa» (RC), «respuesta parcial» (RP), «estabilización» (E) y «progresión» (P). La suma aritmética de los pacientes con RC y de los pacientes con RP se define como pacientes con «respuesta objetiva» (RO).

Otras variables, como el «tiempo de respuesta» o el «tiempo medio a la progresión» se utilizan para determinar cuan rápido se consigue el efecto deseado o la duración del mismo, aunque es difícil interpretar estos datos en los estudios de fase II al no existir habitualmente un grupo de control.

La reducción del tamaño tumoral no es sinónimo de eficacia antitumoral, aunque permite seleccionar aquellos principios activos que en ulteriores fases de desarrollo pueden demostrar un beneficio real en supervivencia, tasa de curación o calidad de vida.

Puede ocurrir que no se demuestre actividad antitumoral si sólo utilizamos la tasa de respuesta objetiva (reducción del tamaño tumoral) como variable principal. Esto sucede cuando los pacientes sufren una enfermedad particularmente refractaria al tratamiento o cuando se han utilizado unos criterios de inclusión que no representan apropiadamente la población a estudiar. En estos casos, podría ser útil considerar otras variables complementarias. Un ejemplo son los marcadores tumorales,

como el CA125 para cáncer de ovario o el CEA 19.9 para cáncer de colon y recto. A pesar de que dichos marcadores no se han podido validar definitivamente, sí han demostrado, en ocasiones, ser claros referentes para monitorizar el curso natural de la enfermedad y para detectar precozmente las recidivas.

Objetivos de la fase III

Los estudios comparativos son la única arma con poder suficiente para determinar el valor terapéutico real del producto investigado.^{1,5,6} Se trata de estudios randomizados en los que se compara la eficacia del agente a estudiar con el tratamiento habitual. En aquellos casos en los que no exista una terapéutica de referencia, el nuevo agente debería compararse con el mejor tratamiento sintomático o de soporte.

En esta fase se presentan diferentes aspectos conflictivos. En primer lugar, distinguir con claridad qué es terapéutica de referencia⁸ y qué es tratamiento más frecuentemente utilizado, el cual puede cambiar incluso entre centros de la misma ciudad. Y en segundo lugar, cuestionarse acerca de la ética de un diseño que implica distribuir de forma aleatoria a pacientes con un pronóstico muchas veces infausto en un brazo que incluye únicamente tratamiento sintomático pero no antitumoral.

La baja incidencia de algunos tipos de neoplasias puede enlentecer el reclutamiento de pacientes. En estos casos, puede considerarse efectuar un ensayo de fase II-b randomizado con menor número de pacientes. Este puede ayudar a obtener la información deseada, aunque el poder estadístico resulte cuestionable. En cualquier caso la colaboración entre diferentes centros hospitalarios e incluso países es fundamental.

En muchas ocasiones se selecciona una indicación sin alternativa terapéutica como indicación para el registro del fármaco. De esta forma se simplifican los aspectos metodológicos de la fase III y en algunas ocasiones incluso se evita esta fase. Con ello, aunque pueda existir un programa de investigación adicional consensuado entre la compañía y las autoridades regulatorias,⁸ el fármaco se pone a disposición del especialista y de los pacientes en base a la experiencia obtenida en la fase II. De esta forma se permite incorporarlo rápidamente en los programas de combinación poliquimioterápica y/o de extensión de indicación habituales en la clínica.

El objetivo principal de los estudios en fase III es demostrar un beneficio en la supervivencia respecto al mejor tratamiento de soporte o a la mejor terapéutica disponible. La supervivencia media obtenida en ambos brazos y representada por las curvas de Kaplan-Meyer, así como la diferencia estadísticamente significativa entre ambas, marca el punto de inflexión en esta fase de desarrollo. Pero cuando las diferencias en supervivencia

no se demuestran con claridad o no son estadísticamente significativas, el valor de las variables de respuesta tumoral, de mejora de la calidad de vida o de las escalas de valoración de síntomas relacionados con la enfermedad, adquieren de nuevo valor sustancial en la evaluación del producto. El equilibrio entre eficacia, calidad de vida y supervivencia en pacientes oncológicos es muy frágil y los tres parámetros son fundamentales para conocer el real beneficio terapéutico de un nuevo agente neoplásico.

Desarrollo clínico poscomercialización

El desarrollo clínico de un antineoplásico puede ser suficiente para su comercialización, pero resulta incompleto en cuanto al conocimiento de su potencial real. Se acostumbra a aceptar que la realidad de un fármaco se demuestra cuando se pone a disposición de la población general, fuera de los especiales criterios de selección de los ensayos clínicos. Para los medicamentos antineoplásicos este hecho adquiere especiales dimensiones ya que el desarrollo clínico necesario para determinar el verdadero potencial de dicho principio empieza en el momento en que los clínicos especialistas pueden incorporarlo a las pautas poliquimioterápicas y/o multidisciplinarias que usan de forma habitual, así como cuando el fármaco puede utilizarse en otras indicaciones potencialmente sensibles pero que no han sido desarrolladas con la finalidad de obtener su registro sanitario. Un claro ejemplo de este fenómeno se produce con el 5-fluorouracilo que tras 40 años a disposición del facultativo es en la actualidad un fármaco completamente distinto al que era hace tan solo 10 años.

Los antineoplásicos suelen llegar al mercado con datos referentes a una o dos indicaciones, normalmente en enfermedad avanzada como primera o segunda línea de tratamiento, en monoterapia y con una dosis y un esquema de administración determinados. Esta situación se aleja completamente de la realidad clínica.

Los antineoplásicos suelen ser pluripotenciales desde el punto de vista de su indicación o de la intención de dicho tratamiento (adyuvancia, neoadyuvancia, enfermedad avanzada). Pueden actuar de forma diferente o presentar perfiles de toxicidad diferentes según el esquema de administración. Y suelen disponer de capacidad para combinarse con otros fármacos e incluso con otro tipo de terapias como la radioterapia, la inmunoterapia, etc.

Por estos motivos, durante la fase IV de un fármaco antineoplásico es imprescindible, establecer un programa que incluya ensayos de búsqueda de dosis o de esquemas de administración en mono o poliquimioterapia en fase I, ensayos de confirmación de eficacia en fase II e incluso estudios randomizados en fase III. En estos estudios, que suelen ser iniciativa de clínicos o de grupos cooperativos, se aplica la metodología y el diseño propio de los ensayos fundamentales para el registro y acostumbran a desarrollarse en la indicación o indicaciones oficialmente aprobadas. La descripción de dichos ensayos en pacientes oncológicos no queda claramente definida en el Real Decreto de ensayos clínicos debido a que, aunque los objetivos, la metodología y el diseño son propios de la fase I, II o III, en realidad se realizan con uno o más fármacos de uso autorizado para dichas indicaciones, por lo que se les puede considerar estudios en fase IV. La diferente interpretación de la norma así como la praxis clínica en oncología genera múltiples conflictos, sobre todo entre los oncólogos y los Comités Éticos de Investigación Clínica, que no entienden a veces las particulares de este campo terapéutico. Es por eso recomendable la presencia de expertos oncólogos en los CEIC con la finalidad de evaluar todos los aspectos metodológicos y éticos, no sólo de los ensayos diseñados para el registro de un fármaco sino aquellos planteados desde la clínica y que también son esenciales para el conocimiento completo de la batería terapéutica antineoplásica a disposición del paciente.

Referencias

1. Berrino F, Gatta G, Chessa E et al. Introduction: The Eurocare II Study. *Eur J Cancer* 1998;34:2139-53.
2. Dent S, Zee B, Dancey J et al. Design of phase II cancer clinical trials incorporating response and early progression. *Annals of Oncology* 1996;7(suppl 1):134.
3. Eisenhauer EA. Phase I and II trials of novel anti-cancer agents: Endpoints, efficacy and existentialism. *Annals of Oncology* 1998;9:1047-52.
4. Gelmon KA. The fine points of end points: Phase II trials in lung cancer. *Annals of Oncology* 1998;9:1045-1046.
5. Laurence DR, Bennett PN. *Clinical Pharmacology*. 7th Edition. Londres: Churchill Livingstone, 1992.
6. Rapp E, Pater JL, William A et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer- Report of a Canadian multicenter randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 1988;6:633-41.
7. Sekine I, Kubota K, Nishiwaki Y et al. Response rate as an endpoint for evaluating new cytotoxic agents in phase II trials of non-small cell cancer. *Annals of Oncology* 1998;9:1079-84.
8. CPMP/EWP/205/95 Note for guidance on evaluation of anticancer medicinal products in man.

José María Giménez Arnau. ASTA Medica AG. Frankfurt am Main (Alemania)

Inclusión de mujeres en ensayos clínicos

Los ensayos clínicos realizados durante el desarrollo de un fármaco exigen la evaluación de hipótesis en grupos poblacionales concretos, en los que habitualmente no se incluyen mujeres. Sin embargo, tras comercializarlos, los medicamentos se prescriben asumiendo que su eficacia y su tolerancia son similares en hombres y mujeres. Esta práctica obvia la existencia de características distintivas ligadas al sexo, que pueden afectar, de forma importante, la farmacodinamia y la farmacocinética de ciertos fármacos y con ello su eficacia, su tolerancia o ambas.

En los últimos años se ha planteado la necesidad de incluir a mujeres como sujetos específicos de la investigación clínica. En 1992, la US General Accounting Office consideró que las normas de la Food and Drug Administration (FDA) eran insuficientes, porque excluían a las mujeres potencialmente gestantes de los estudios de fase I y de fase II inicial. Desde 1993, la FDA exige que sean incluidas en todas las fases de la investigación de cualquier fármaco, actitud que ha sido seguida por otras instituciones y países.¹

El Real Decreto 561/1993 no establece diferencias en razón del sexo al definir los sujetos del ensayo e incluso permite estudios sin finalidad terapéutica en mujeres gestantes o en período de lactancia si un «Comité Ético de Investigación Clínica considera que no existe riesgo previsible para su salud ni para la del feto o niño, y que se obtendrán conocimientos útiles y relevantes sobre el embarazo o la lactancia».

Las etapas de la investigación clínica

A pesar de las disposiciones encaminadas a regularizar esta situación, en la actualidad persiste la tendencia de excluir a las mujeres del desarrollo clínico de cualquier fármaco, lo que es especialmente evidente en los ensayos de fase I. Se argumenta que en este estadio el conocimiento de la teratogenicidad del producto es incompleto y se evita que las mujeres potencialmente gestantes sean expuestas a la acción del mismo, con el propósito de proteger tanto al feto como a la propia capacidad reproductiva de la mujer. Es cierto que el riesgo de gestación puede minimizarse, permitiendo la utilización de anticonceptivos hormonales, pero este planteamiento es en sí mismo insuficiente y además introduce una variable que puede influir sobre las características del fármaco objeto del estudio. Por último, los estudios en fase I son complejos y económicamente costosos por lo que, en aras de evitar variabilidades, se

acostumbra a elegir como sujetos de estudio a los individuos del grupo de población más homogéneo.²

En las otras fases de la investigación clínica la participación de mujeres es mayor, incluso en ocasiones se tiende a que la proporción de individuos de ambos sexos reproduzca la distribución de la patología estudiada en la población general. No obstante, en muchos de los grandes estudios sobre enfermedades cardiovasculares se ha excluido a las mujeres.³ Más aún: resulta poco habitual que los ensayos clínicos estudien específicamente las diferencias entre hombres y mujeres, lo que impide conocer en que medida la eficacia o tolerancia de un fármaco dependen del sexo y las consecuencias de este hecho en la individualización de la terapéutica.

Influencia del sexo

No resulta muy lógico que tras los esfuerzos realizados durante la fase de investigación de un fármaco y una vez que este se encuentra a disposición del médico y de los pacientes, no se pueda responder a algunas preguntas importantes sobre su efecto en el feto o el neonato, o sobre las modificaciones que comportan determinadas circunstancias fisiológicas de la vida de la mujer.

Farmacocinética. Ya en 1932 se observaron en diferentes especies animales variaciones farmacocinéticas relacionadas con el sexo.⁴ Parece importante que los estudios en animales proporcionen una primera orientación sobre dichas diferencias, lo que permitirá precisar la necesidad de realizar estudios específicos en el ser humano.

En la tabla 1 se exponen algunas diferencias farmacocinéticas. Las más importantes parecen ubicarse en los procesos metabólicos. Los resultados disponibles sugieren que la actividad intrínseca de la isoenzima CYP3A4 es mayor en las mujeres, posiblemente en relación con la progesterona, hormona inductora de este sistema enzimático. La importancia de estos resultados radica en la gran implicación de la CYP3A4 en el metabolismo de muchos medicamentos. Según los datos disponibles, parece que no existen diferencias entre sexos respecto a la actividad de la isoenzima CYP2D6, mientras que en el caso de las isoenzimas CYP2C19 y CYP1A2 la actividad intrínseca es, al parecer, mayor en los hombres. De igual forma, los procesos de glucuronización o algunas vías específicas, como la metabolización del fluorouracilo o del alcohol etílico, son más lentas en las mujeres. Estas conclusiones necesitan ser corroboradas, puesto que en ocasiones los resultados

Tabla 1. Modificaciones farmacocinéticas dependientes del sexo observadas en la mujer

Proceso	Modificaciones observadas	Causa de estas alteraciones	Consecuencias
Absorción	retraso en el vaciamiento gástrico retraso en la absorción intramuscular reducción de la secreción ácida	hormonas esteroideas menor flujo sanguíneo periférico	↑ absorción hierro y alcohol etílico
Distribución	menor peso mayor proporción de grasa mayor ocupación de albúmina	hormonas sexuales	↑ V _d alcohol, ↓ V _d diazepam
Metabolismo	mayor actividad CYP3A4 menor actividad CYP2C19 y 1A2 glucuronización más lenta	inducción por progesterona	↓ metabolismo: propranolol, teofilina, lidocaína, acetaminofen, salicilatos, varias benzodiazepinas, ondansetrón y barbitúricos
Eliminación	modificaciones dependientes del peso		sin trascendencia clínica

son contradictorios. La administración de anticonceptivos hormonales o la terapéutica sustitutiva con estrógenos puede modificar asimismo la velocidad de funcionamiento de alguna de estas isoenzimas.⁴

El significado clínico de estas diferencias está todavía por determinar. En el caso de fármacos con un amplio margen terapéutico, parece lógico pensar que no tendrán consecuencias prácticas importantes. Los ajustes de dosis basados en la monitorización farmacocinética o clínica de los medicamentos con un margen terapéutico estrecho incluyen la variabilidad dependiente del sexo, puesto que se realizan de forma individual en cada paciente. Quizás estas diferencias debieran ser consideradas especialmente al determinar la dosis inicial de fármacos con margen terapéutico estrecho y, por lo tanto, también en los estudios de titulación de dosis: en ellos, la inclusión de mujeres debería ser imprescindible.

Farmacodinamia. En general, la valoración de las diferencias farmacodinámicas dependientes del sexo es más compleja; los parámetros farmacodinámicos suelen estar sujetos a la influencia de un gran número de variables, muy difíciles de controlar.

Hay algunos datos objetivos. Los estrógenos tienen un efecto antidopaminérgico, por lo que es habitual que las mujeres necesiten dosis menores de antipsicóticos. En las crisis de pánico, los antidepressivos tricíclicos proporcionan resultados más favorables en los varones, mientras que las mujeres responden mejor a los inhibidores de las monoamino-oxidasas. En las mujeres se ha observado asimismo una expresión mayor de receptores serotoninérgicos que, además, presentan una mayor afinidad, lo que puede explicar la mejor respuesta al tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina o con agonistas serotoninérgicos.

Las hormonas sexuales femeninas también pueden al-

terar la expresión de la epilepsia y la eficacia de fármacos antiepilépticos, al igual que influyen en la respuesta a los bloqueantes neuromusculares.

Se han observado también diferencias en la respuesta al tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, tanto en caso de hipertensión arterial como en procesos tromboembólicos, lo que puede ser consecuencia tanto de la situación hormonal como de la menor masa magra en la mujer.

Tolerabilidad. En general se observa una mayor incidencia de efectos adversos en las mujeres, particularmente entre los 15 y 45 años de edad.⁵ En el sexo femenino se ha constatado una asociación de la discinesia tardía con la edad, probablemente por el efecto protector de los estrógenos hasta el periodo premenopáusico. También es más frecuente el desarrollo de arritmias (torsade de pointes) en mujeres tratadas con quinidina.

Los efectos adversos más frecuentes en las mujeres se dan a nivel gastrointestinal; los hombres padecen más procesos hematológicos graves. Muchos de estos efectos no deseados son consecuencia de las peculiaridades farmacocinéticas de la mujer, pero además esta suele recibir dosis más altas que el hombre con relación a su peso, debido a que en la mayoría de los casos los fármacos se prescriben sin considerar este parámetro.

Situaciones específicas

Ciclo menstrual. Las variaciones hormonales a lo largo del ciclo explican que la influencia del mismo sobre el metabolismo de muchos fármacos no sea constante. Con algunos fármacos se ha constatado un incremento del aclaramiento metabólico en la primera mitad del ciclo: es el caso de metacualona, metilprednisolona, paracetamol, teofilina y cafeína. En cambio, la eliminación de fenitoína es mayor al final del ciclo.⁴

También puede observarse cierta influencia sobre la biodisponibilidad, dado que la progesterona produce un enlentecimiento en el tránsito gastrointestinal y por tanto, un incremento en la absorción a nivel del intestino delgado, aunque esta tiene lugar más lentamente. De hecho, en la mitad del ciclo se ha observado una absorción más lenta de alcohol o salicilatos.

Menopausia. Al examinar el efecto de la edad sobre los fármacos, puede comprobarse que determinadas modificaciones que aparecen en la mujer no se constatan en el hombre, por lo que se considera que están relacionadas con la menopausia. Algunas de estas alteraciones se observan también después de una ooforectomía y re- vierten con la administración exógena de hormonas esteroideas. Las modificaciones hormonales típicas de la mujer en esta fase tienden a eliminar las diferencias con el hombre, lo que explica que desaparezcan las diferencias en el comportamiento de los fármacos.⁶

Contraceptivos orales. Este grupo de fármacos puede producir o experimentar interacciones con importante repercusión clínica. Por una parte pueden perder su eficacia, por otra pueden dar lugar a una reducción del metabolismo hepático de otros medicamentos. Algunos derivados esteroideos son inactivadores suicidas de determinadas isoenzimas hepáticas, sobre todo la CYP3A4. También tienen efectos sobre la glucuronización, actuando como inductores de este proceso.⁷

Embarazo. Cualquier fármaco puede atravesar la barrera placentaria y producir sus efectos en el embrión o en el feto: este hecho supone un riesgo que implica, ante la falta de experiencia, la contraindicación en el embarazo de cualquier fármaco cuyos efectos sean desconocidos. La falta de experiencia se debe exclusivamente a las reservas existentes para la realización de ensayos en gestantes. En esta situación se encuentran la práctica totalidad de los medicamentos disponibles, lo que plantea graves problemas terapéuticos a la hora de tratar cualquiera de las enfermedades que puede presentar una mujer durante la gestación, condenándola prácticamente a padecer síntomas y signos clínicos al no existir, por falta de experiencia, posibilidades terapéuticas. Si finalmente se decide administrar un fármaco y resulta eficaz y bien tolerado, la información no es recogida de forma sistematizada, lo que a su vez implica la ausencia colectiva de conocimientos.

Debe considerarse también que durante el embarazo pueden presentarse situaciones específicas (amenaza de aborto) y otras que pueden alterar su curso (hipertensión arterial, infecciones genitourinarias, epilepsia o asma) y que deben ser tratadas.¹ En estos casos, contraindicar una medicación porque no existen estudios específicos es una actitud prudente, pero ello no deja de privar a la mujer y a su hijo de un tratamiento potencialmente útil, lo que plantea un problema ético.

El embarazo modifica algunas características farmacocinéticas, sobre todo en lo que se refiere a la velocidad de eliminación de los medicamentos. Por una parte, se produce un incremento de la actividad CYP3A4 y por otra, aumenta la filtración glomerular. En cambio, los altos niveles de progesterona parecen inhibir la actividad de la isoenzima CYP1A2.

La toma de decisiones sobre la idoneidad de la utilización de gestantes como sujetos de ensayo clínico debe basarse en el estudio riguroso de un dilema. ¿Es preferible administrar, sin ninguna experiencia previa, un fármaco a una gestante que lo precisa? O ¿es preferible evaluar sistemáticamente, en la fase de desarrollo clínico, la eficacia y la tolerancia de los fármacos que puedan ser útiles durante la gestación? Como se ha comentado antes, en el primer caso el conocimiento quedará circunscrito a una experiencia no sistemática y por ello, difícilmente extrapolable; en el segundo caso, aún asumiendo el riesgo potencial, la experiencia dentro de un estudio clínico perfectamente monitorizado puede resultar totalmente extrapolable a la población. La segunda forma de actuación parece más coherente, siempre que se realizara cumpliendo de forma escrupulosa la normativa legal específica que deberá desarrollarse.⁶

Conclusiones

Todas las circunstancias comentadas conducen a considerar que es necesario realizar estudios específicos del comportamiento de los fármacos en el sexo femenino. Las recomendaciones actuales de incluir mayor número de mujeres en la investigación clínica deben cumplir una serie de requisitos.

- Conocer la capacidad teratógena de un fármaco antes de su administración a una mujer potencialmente gestante. En caso de duda, debe realizarse previamente un test de embarazo, comprobar la necesidad de evitar el embarazo durante el periodo del estudio e informar de manera explícita a la mujer antes de requerir su consentimiento, incluyendo el hecho de que los estudios de toxicidad no se hayan completado y de que nunca se puede descartar el potencial teratógeno de un medicamento.⁸
- Los estudios iniciales de farmacocinética deben ir dirigidos a la detección de posibles diferencias entre ambos sexos; si estas existen, debe exigirse una mayor profundización de estas peculiaridades.
- Aunque no se observen diferencias farmacocinéticas, debe estudiarse tanto la eficacia como la tolerancia en ambos sexos. Cualquier indicio de un comportamiento dependiente del sexo debe llevar a un estudio más profundo.

- Siempre que sea posible y que las características del fármaco así lo aconsejen, se deben estudiar los efectos del ciclo menstrual y de la menopausia así como del tratamiento con estrógenos o progestágenos sobre la cinética de los medicamentos.

Referencias

1. Gérard-Coué MJ, Bréart G, Spriet A, et al. Les femmes dans les essais cliniques. *Thérapie* 1995;50:363-8.
2. Angel M. Caring for women health. What is the problem? *N Engl J Med* 1993;329:271-2.
3. Bennett JC. Inclusion of women in clinical trials. Policies for population subgroups. *N Engl J Med* 1993;329:289-91.
4. Harris RZ, Benet LZ, Schwartz JB. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs* 1995;50:222-39.
5. Kando JC, Yonkers KA, Cole JO. Gender as a risk factor for adverse events to medications. *Drugs* 1995;50:1-6.
6. Merkatz RB, Temple R, Sobel S, et al. Women in clinical trials of new drugs. A change in Food and Drug Administration policy. *N Engl J Med* 1993;329:292-6.
7. Oral contraceptive and related sex hormone drug interactions. En: Stockley IH (ed) *Drug interactions. A source book of adverse interactions, their mechanisms, clinical importance and management*. London: The Pharmaceutical Press 1996:462-79.
8. National Institute of Health. NIH guidelines on the inclusion of women and minorities as subjects in clinical research. NIH Guide 1994;23:1-30.

Belén Sádaba Díaz de Rada. Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria de Navarra

Noticias

Carta del Gabinete del Director general de la UNESCO. «...M. Matsuura ne peut accepter d'honoraires pour l'article qu'il a bien voulu contribuer à votre bulletin afin de partager avec vos lecteurs l'état de la réflexion au sein de notre organisation internationale en matière de bioéthique.»

Asociación de Medicina de la Industria Farmacéutica. El IV Congreso Nacional de Medicina Farmacéutica tendrá lugar en Barcelona del 4 al 6 de octubre de 2000. Información: AMIFE. Capitán Haya 60. 28020 Madrid. Tel.: 917 49 9515. e-mail: secretaria.sociedades@medynet.com.

Investigación Clínica y Bioética en la red. Todos los números de *ICB* están disponibles en la red. La dirección es: http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/icb/icb_c.htm. La primera vez que establezca esta conexión se le solicitarán sus datos personales y se le proporcionará una palabra clave de acceso.

Nombramiento. *ICB* felicita a Alejandro Fernández Pombo (Experiencias y dudas de un «ajeno», *ICB* 1999;30:14-15) por su nombramiento como presidente de la Federación de Asociaciones de Periodistas Españoles. *ICB* se congratula de que publicar en este boletín de la SEFC no resulte perjudicial para el desarrollo de la carrera profesional. Esta constatación quizás anime a los numerosos autores con manuscritos pendientes de entrega a cumplir con los compromisos adquiridos. Compromisos que a veces datan de varios años.

Consejo editorial: Diego Gracia (Director), Pau Salvà (Jefe de Redacción), Carles Vallvé (Secretario), Olav Bakke, José Nicolás Boada, Xavier Carné, Joan Costa, Jesús Frías, Inés Galende, Juan A. García Vicente, Cándido Hernández, Ángela Idoipe, Antonio Portolés, Carlos Rodríguez, Carlos Romeo Casabona.

Comité de redacción: Olav Bakke, Inés Galende, Pau Salvà, Carles Vallvé.

© Sociedad Española de Farmacología Clínica
ISSN 1131-8910
Depósito Legal B-9353-1993

Servicio de Farmacología Clínica
CSU Vall d'Hebron - 08035 Barcelona
e-mail: icb@icf.uab.es

Tel.: 934 28 3029
Fax: 934 89 4109
Suscripción: 2.500 ptas al año

El Boletín *ICB* es editado trimestralmente por la Sociedad Española de Farmacología Clínica gracias a una ayuda del Ministerio de Sanidad y Consumo. Las autoridades sanitarias de Castilla-La Mancha, Murcia y de la Comunidad Valenciana también contribuyen a su publicación. Además *ICB* recibe apoyo económico de las siguientes instituciones: Almirall-Prodesfarma, Amgen, Asta, AstraZeneca, Bayer, Biomedical Systems, Boehringer Ingelheim, Byk-Elmu, Esteve, Faes, Farmaindustria, Ferrer, Glaxo Wellcome, Grifols, Hoechst Marion Roussel, Janssen-Cilag, Knoll, Lácer, Merck Farma y Química, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pharmacia-Upjohn, Phoenix International España, Roche, Rhône-Poulenc Rorer, Rovi, Sanofi-Synthelabo, Schering España, Searle, Serono, SmithKline Beecham, Solvay, Uriach, Vita-Invest y Zambon. Los artículos y notas publicados en *ICB* no pueden ser reproducidos sin permiso escrito.