



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN



1-A
2 eje

DISEÑO, FABRICACION Y ACONDICIONAMIENTO
DE MATERIALES PARA ESTUDIOS CLINICOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A

MARIA VICTORIA ANAYA MONSALVO

ASESOR: M. EN C. VICENTE ALONSO PEREZ

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN
ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

Diseño, Fabricación y Acondicionamiento de Materiales para
Estudios Clínicos.

que presenta la pasante: María Victoria Anaya Monsalvo
con número de cuenta: 8857327-2 para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Bióloga .

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 5 de Julio de 1994

PRESIDENTE M. en C. Vicente Alonso Pérez

VOCAL Q.F.B. Maricela Noé Martínez

SECRETARIO D.E.S.S Rodolfo Cruz Rodríguez

PRIMER SUPLENTE Q.F.B. José A. Garduño Rosas

SEGUNDO SUPLENTE Q.F.B. Adriana Ganem Rondero

5/11/94

DALE GRACIAS A DIOS

SI TE SIENTES SOLO Y ABATIDO,
SI TE SIENTES TRISTE Y ENFADADO
PIENSA QUE TAL VEZ TU LO HAS QUERIDO
PORQUE SIN PENSAR HAS ESCOGIDO
LO QUE TU Y SOLO TU TE HAS BUSCADO.

SI POR AMARGADO ERES FATALISTA,
SI POR OPACADO SUFRES MAS,
CANTA COMO LO HACE EL REALISTA,
SE VIVE MEJOR SIENDO OPTIMISTA
Y SE ES MAS FELIZ QUE LOS DEMAS.

DESEA PARA TODOS LO MEJOR,
LO MAS BONITO, LO MAS HERMOSO
Y SENTIRAS QUE A TU ALREDEDOR
AFLUVIOS SUTILES DE AMOR
VAN LLENANDO TU ALMA DE GOZO.

CANTA, SUEÑA, GRITA DE ALEGRIA
Y DE DICHA ESCUCHA SU VOZ,
OTROS NO HAN VISTO NACER EL DIA
Y TU ESTAS VIVIENDO TODAVIA.

INGRATO....!DALE GRACIAS A DIOS!

DEDICATORIA

A la memoria de mi querida maestra
" Cristina Reyes González "
quién falleció el 30 de Mayo de 1992.
cuyó recuerdo vivirá siempre en mi corazón.

AGRADECIMIENTO

A mis padres y hermanos por su apoyo incondicional que siempre me han brindado.

A mi esposo y a mi hijo porque con su amor y cariño logré uno alcanzar uno de mis más grandes sueños.

A la Q.F.B Angélica García por su ayuda y sus consejos.

Al maestro Vicente Alonso por haberme permitido iniciarme en la Industria Farmacéutica.

Y a todos aquellos que de alguna manera ayudaron a la realización de este trabajo.....

Muchas Gracias.

INDICE

LISTA DE FIGURAS.

1. OBJETIVOS	.. 1
2. INTRODUCCION	.. 3
3. DESARROLLO DE MEDICAMENTOS	.. 7
3.1. Fase I	.. 8
3.2. Fase II	..10
3.3. Fase III	..12
3.4. Fase IV	..14
3.5. Registros	..16
4. DISEÑO DE ESTUDIOS CLINICOS	..19
4.1. Estudios Abiertos	..20
4.2. Estudios Ciegos	..20
4.3. Estudios Doble Ciego	..23
4.4. Estudios Doble Dummy	..25
4.5. Uso de controles	..27
4.5.1. Selección aleatoria	..29
4.6. Selección del diseño	..32
4.6.1. Diseño Paralelo	..32
4.6.2. Diseño Secuencial	..33
4.6.3. Diseño Cruzado (Cuadrado Latino)	..33
4.6.4. Diseño de Combinación de Tratamientos	..36
4.6.5. Diseño de Bloques Completamente Aleatorizados	..39
5. PREPARACION DE MATERIALES PARA ESTUDIOS CLINICOS	..40
5.1. Declaración de Helsinki	..41
5.2. Informe de Consentimiento	..43
5.3. Elaboración del Protocolo	..45
5.4. Solicitud de Material Clínico	..48
5.5. Adquisición de materias primas y materiales	49
5.6. Fabricación	..50
5.7. Elaboración de etiquetas y acondicionamiento	..55
5.8. Distribución y control de medicamento	..60
5.9. Estabilidad	..60
5.10. Documentación y registros	..62

6. ESTUDIOS CLINICOS (Experimental)	..65
6.1. Comparación de la eficacia de nicardipina y nifedipina en el tratamiento de hipertensión arterial esencial	..66
6.2. Evaluación terapéutica de ganciclovir en las infecciones de citomegalovirus en pacientes con SIDA	..92
7. CONCLUSIONES	.104
8. BIBLIOGRAFIA	.106

LISTA DE FIGURAS

1. DESARROLLO DE UN NUEVO MEDICAMENTO	.. 6
2. CARACTERISTICAS DE LAS FASES DE ESTUDIOS CLINICOS	..15
3. RESULTADOS DE UN ESTUDIO SIMPLE CIEGO CON TRES FARMACOS DIFERENTES	..22
4. CARACTERISTICAS DE FORMAS FARMACEUTICAS PARA ESTUDIOS DOBLE CIEGO	..24
5. TABLA DE NUMEROS ALEATORIOS	..31
6. EVALUACION DE DOS FARMACOS MEDIANTE UN DISEÑO SECUENCIAL	..35
7. PERFIL DE UN PROTOCOLO	..47
8. ORDEN DE FABRICACION	..54
9. DIAGRAMA DE FLUJO PARA LA ELABORACION DE UN MATERIAL CLINICO	..64
10. PROGRAMA DE ADMINISTRACION DE NICARDIPINA Y NIFEDIPINA	..69
11. DATOS RECOPIADOS PARA LA HISTORIA CLINICA	..75
12. COMPARACION DE LOS DOS GRUPOS TRATADOS A PARTIR DE LA HISTORIA CLINICA, EVALUACION FISICA Y PRESION ARTERIAL (SEMANA -2)	..77
13. COMPARACION DE LOS DOS GRUPOS TRATADOS A PARTIR DE LA EVALUACION DE LABORATORIO (SEMANA 0)	..78
14. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO PARA NICARDIPINA	..80
15. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO PARA NIFEDIPINA	..81

16. RESULTADOS GLOBALES DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO PARA NICARDIPINA Y NIFEDIPINA (SEMANA 0 Y 6)	..82
17. COMPARACION DE LAS VARIABLES DE LABORATORIO QUE SI REPORTAN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE LAS SEMANAS 0 Y 6	..83
18. REPORTE DE EFECTOS SECUNDARIOS	..84
19. EFECTOS ADVERSOS QUE CAUSAN RETIRO	..85
20. COMPARACION DE CADA UNA DE LAS VARIABLES CONSIDERADAS EN PRESION ARTERIAL	..87
21. RESULTADOS DE LA EVALUACION DE PRESION SANGUINEA SISTOLICA	..88
22. RESULTADOS DE LA EVALUACION DE PRESION SANGUINEA DIASTOLICA	..89
23. RESPUESTA GLOBAL ENTRE GRUPOS	..90
24. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE PACIENTES CON SIDA	..98
25. PORCIENTO DE INFECCIONES CON CITOMEGALOVIRUS	..99
26. DIAGRAMA DE FLUJO DE RESULTADOS DE LA EVALUACION CLINICA CON CITOMEGALOVIRUS	.101
27. EVALUACION DE LA EFICACIA CLINICA CON GANCICLOVIR	.102

1. OBJETIVOS

1. OBJETIVOS

Establecer los criterios que se deben tomar en cuenta para la selección del diseño del estudio clínico, dependiendo de la fase de desarrollo en que se encuentre el medicamento.

Establecer procedimientos estándares de operación para la preparación, fabricación y acondicionamiento de productos usados en investigación en estudios clínicos, siguiendo los lineamientos de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP'S).

Establecer sistemas de documentación para el registro y control de los materiales clínicos en sus diferentes etapas de estudio.

Describir los requerimientos necesarios para llevar a cabo la elaboración de un estudio clínico.

Monitorear, analizar fabricar y acondicionar formas farmacéuticas para el desarrollo de estudios clínicos.

2. INTRODUCCION

2. INTRODUCCION

Una de las principales funciones de la Industria Farmacéutica es elaborar fármacos, los cuales en la mayoría de los casos son el resultado de procesos lentos y evolutivos basados en incrementos del conocimiento, de la tecnología, o de una necesidad. Por cada compuesto que se descubre es necesario que se elabore un método seguro de síntesis y extracción, que se definan normas de pureza y que se empleen técnicas para conocer el efecto de la sustancia y sus metabolitos en los sistemas biológicos a corto y largo plazo (1).

El desarrollo de un nuevo fármaco involucra una serie de evaluaciones (Figura 1), que incluyen:

1. Una etapa de investigación y desarrollo preclínico, la investigación es una fase progresiva en donde se desarrollan datos analíticos, químicos y físicos para la nueva sustancia facilitando el estudio de la formulación, síntesis, escalamiento y desarrollo de métodos analíticos, también conocida como fase de preformulación. En el desarrollo preclínico se realizan experimentos en animales directa o indirectamente para determinar la actividad biológica del fármaco, proporcionando datos acerca de la toxicidad (estudios de tolerancia) y seguridad, además de un informe de farmacocinética y farmacodinamia que se puede usar en las subsecuentes fases del proceso clínico para el desarrollo del régimen de dosificación así como para las estrategias de escalamiento de dosis en sujetos sanos y enfermos (2).

2. Una etapa clínica, que comprende una serie de fases conocidas como fase I, II, III y IV, mediante las cuales se realizan pruebas clínicas en humanos para conocer si el fármaco es realmente efectivo o inocuo.

Un estudio clínico es una investigación que se lleva a cabo con fármacos "nuevos" para indagar si es capaz de presentar efectos benéficos, establecer los posibles efectos adversos que pudieran presentarse y comparar su eficacia contra otros fármacos.

Se realizan estudios clínicos con la finalidad de:

- definir la seguridad y eficacia de un fármaco en base a su comportamiento
- establecer la vía de administración
- conocer las contraindicaciones de su uso y
- determinar los efectos adversos que se manifiestan como respuesta a su eficacia y toxicidad (3).

Los laboratorios farmacéuticos dedicados a la preparación de materiales para estudios clínicos cuentan con un área especial de materiales clínicos, la cual es la responsable de producir y acondicionar (ensamblar, empaquetar y etiquetar) una forma farmacéutica que nos permita conocer la eficacia y seguridad de un medicamento nuevo. Aquí el farmacéutico desempeña un papel clave, ya que debe conocer bien el uso del fármaco aprobado, controlar la distribución del medicamento en el lugar donde vaya a desarrollarse el estudio clínico, llevar registros ordenados y controlar su inventario y conservación. Cuando un estudio clínico se termina y el medicamento nuevo es aprobado por la organización regulatoria correspondiente ("Food and Drug Administration" en los E. U. (FDA), y la "Secretaría de Salud" en México), se realizan estudios de mercado para su lanzamiento.

DESARROLLO DE UN NUEVO MEDICAMENTO

M.D. PRECLINICO	M.D. CLINICO	REVISION DE FDA	LANZAMIENTO AL MERCADO	ETAPA
SINTESIS INICIAL DEL COMPLEJO	<p style="text-align: center;">— FASE I —</p> <p style="text-align: center;">— FASE II —</p>	<p style="text-align: center;">— FASE III —</p>	<p style="text-align: center;">— FASE IV —</p>	
FARMACOLOGIA TOXICOLOGIA FARMACOCINETICA PRUEBAS EN ANIMALES				
1-3 AÑOS	2-10 AÑOS	2 MESES A 7 AÑOS		TIEMPO

FIGURA No. 1

3. DESARROLLO DE MEDICAMENTOS

3. DESARROLLO DE MEDICAMENTOS

Un estudio clínico, se integra por una serie de fases progresivas interrelacionadas entre sí, conocidas como Fase I, II, III y IV (Figura 2).

3.1 FASE I

La Fase I es conocida como una fase de seguridad y farmacología clínica, la cual tiene como propósito la introducción inicial del fármaco en el hombre, los objetivos que se plantean son:

- a) Establecer la vía de administración del nuevo fármaco que garantice la seguridad en el cuerpo humano.
- b) Proporcionar suficientes datos farmacológicos y farmacocinéticos para las subsecuentes fases.

Para el desarrollo del estudio en Fase I se requiere de la participación de voluntarios sanos, excepto en donde las contraindicaciones lo indiquen por la elevada toxicidad del fármaco. La selección de sujetos de estudio, se hace tomando en cuenta varias consideraciones, como pueden ser: el propósito del plan de investigación, la información del compuesto disponible, la población de pacientes y la disponibilidad para examinar a cada uno de ellos, incluyendo grupos de todas las edades hasta geriátricos. El número de sujetos que se emplea es relativamente pequeño, lo cual depende del tipo de fármaco, oscilando en un rango de 20-100 sujetos por fármaco(4). Generalmente los voluntarios son hospitalizados bajo un intenso monitoreo, incluyendo una examinación médica diaria y determinación de una serie de pruebas de laboratorio (pruebas cardiovasculares, hepáticas, renales y hematológicas), además de un examen físico completo de las funciones vitales (5).

Al iniciar el estudio se administra una fracción de dosis pequeña (1/10 ó 1/20) de la dosis terapéutica establecida en base a estudios en animales (dosis máxima tolerada en mg/kg de peso en las especies más sensibles, tomando un peso promedio en humanos de 70 kg). La naturaleza, seguridad y duración de cualquier efecto adverso, incluyendo cualquier sensación subjetiva, se registran y documentan.

Se realizan estudios de tolerancia (escalamiento de dosis) para determinar la dosis máxima que puede ser administrada sin que se presenten efectos tóxicos. Si los componentes del fármaco en la primera dosis son tolerados, se administran progresivamente dosis simples y subsecuentemente dosis múltiples con el fin de conocer la seguridad y en algunos casos evidencias de eficacia (6,7). Los estudios de farmacocinética involucran la determinación de la absorción, distribución, biotransformación y eliminación mediante métodos analíticos para poder cuantificar el fármaco en los fluidos biológicos (orina, sangre, tejidos del cuerpo), tanto los estudios de tolerancia como los de farmacocinética se utilizan estableciendo los programas de dosis apropiados para incorporar los estudios de fase II.

Los estudios de Fase I son usualmente, estudios "abiertos" que no requieren de un control ciego. La finalidad de los estudios de fase I es:

1. Determinar la tolerancia y toxicidad aguda del fármaco en sujetos sanos como función de la dosis, y duración del efecto.
2. Caracterizar farmacocinéticamente al fármaco después de una dosis simple como función del tamaño de dosis y de una dosis múltiple.
3. Caracterizar los efectos farmacológicos agudos y efectos adversos en relación a la dosis.

4. Evaluar la biodisponibilidad de la forma farmacéutica y los sistemas de liberación del fármaco usado en el estudio clínico, incluyendo los efectos causados por alimentos y otras variables clínicas.
5. Desarrollar el conocimiento farmacocinético y/o farmacodinámico base para la iniciación y ajuste de dosis en pacientes individuales.

La secuencia y tiempo de los estudios de Fase I, dependen del desarrollo del plan clínico, el cual se ve influenciado por las características farmacológicas y farmacocinéticas del nuevo medicamento.

III.2 FASE II

Es una fase de eficacia y farmacología clínica, donde se establecen varios objetivos:

1. Definir los posibles intervalos de dosis para consideraciones en subsecuentes controles de estudio.
2. Definir los criterios de diagnóstico y obtener alguna indicación del tipo de pacientes con síntomas específicos con que se puede probar al fármaco.
3. Conocer y determinar la eficacia clínica, la incidencia y detección de los efectos adversos en sujetos enfermos que no se hayan manifestado en los estudios con animales o en estudios con voluntarios sanos.
4. Definir el programa de dosificación clínica.

5. Proporcionar los detalles farmacológicos, farmacocinéticos y datos de biotransformación así como el uso óptimo del nuevo medicamento (5).

En el desarrollo de esta fase se administra el fármaco en pacientes relacionados con una enfermedad específica. Se consideran dos etapas, la primera etapa comprende la administración del fármaco en pacientes para observar los beneficios terapéuticos potenciales y los efectos adversos, la segunda etapa estudia la eficacia para reducir las manifestaciones de una enfermedad. En la Investigación Clínica se incluye el control de estudios clínicos, el cual se diseña de acuerdo al perfil terapéutico proporcionado por un estudio temprano (Fase I) para demostrar la efectividad y seguridad relativa del nuevo compuesto. Con este propósito se realizan estudios doble ciego (como prerrequisito) a menos de que por consideraciones éticas o prácticas no se puedan realizar, por ejemplo, en evaluaciones de un anestésico general o un fármaco antitumoral.

Se seleccionan pacientes en un número limitado que puedan oscilar entre 100-200 pacientes por fármaco para el tratamiento y prevención de la enfermedad de interés (control de enfermedades específicas o profilaxis), empleando condiciones óptimas de experimentación como es el monitoreo cerrado y el uso adecuado de dosis entre otros. El monitoreo se realiza durante el estudio y se determina la dosis mínima efectiva (DME), posteriormente se va incrementando la dosis para conocer los niveles máximos tolerables o efectos adversos del medicamento, además de visitas periódicas por los supervisores clínicos; para algunos casos puede ser diaria, pero depende directamente de los resultados obtenidos en la Fase I (4,7).

Durante la Fase II se ven involucrados dos tipos de estudios.

1. Estudios clínicos que incluyen: Un control de estudios clínicos, pruebas de laboratorio clínico, estudios multicéntricos, bioestadística y estudios clínicos comparativos.
2. Estudios de toxicidad general que comprenden: estudios de órganos, estudios de reproducción (Segmento I-fertilidad y reproducción general, Segmento II-estudios de teratogénesis, Segmento III-estudios perinatal y postnatal), estudios de carcinogénesis. Es importante que los estudios de reproducción estén completos antes de iniciar la fase siguiente(6).

Cualquier cambio significativo en la formulación o manufactura del fármaco durante el desarrollo de la fase I ó II requiere un estudio de biodisponibilidad, para comparar con los estudios clínicos llevados a cabo cuando la formulación cambia. Este tipo de estudios por lo general, se combinan con estudios prolongados de Fase I y pueden o no, requerir un control de placebos. Los resultados clínicos indican un compromiso continuo para el fármaco y determinan el margen de seguridad.

3.3 FASE III

En esta fase se evalúa la efectividad, seguridad y dosis óptima del fármaco en el diagnóstico, tratamiento o profilaxis en los sujetos de investigación que presenten una enfermedad específica.

Se realiza un control del estudio diseñado, se establece la relación fármaco-efectos adversos con el propósito de obtener alguna evidencia adicional de los efectos colaterales para poder establecer indicaciones específicas (7), incluyendo estudios doble ciego, aleatorización y control del estudio clínico.

Los estudios clínicos que se realizan son extensivos. Dependiendo de la naturaleza del fármaco y enfermedad de que se trate puede involucrar hasta 1000 o más pacientes si es necesario, de tal forma que permita realizar la evaluación estadística del fármaco en cuanto a eficacia y seguridad. Generalmente se requiere de formas farmacéuticas que estén diseñadas de acuerdo a estudios doble ciego, involucrando placebos y/o un control positivo del fármaco. La selección de la forma farmacéutica se hace considerando las características que proporcionen la máxima estabilidad.

La finalidad de los estudios clínicos Fase III es:

1. Determinar el lugar exacto donde el fármaco actúa durante la terapia de la enfermedad específica.
2. Establecer la efectividad y la relación dosis, concentración, respuesta.
3. Comparar procesos con terapias estándar.
4. Realizar estudios con poblaciones especiales.
5. Conocer la posible interacción del fármaco con otras sustancias con las que comunmente se prescribe, incluyendo alcohol y tabaco.
6. Determinar el intervalo de dosificación ideal para diferentes tipos de pacientes.
7. Realizar pruebas en pacientes geriátricos y pediátricos del fármaco cuando sea apropiado, así como en ciudades con variaciones culturales en el tratamiento de una enfermedad específica.
8. Desarrollar estudios de farmacología clínica en voluntarios sanos y enfermos que puedan describir el modo de acción del fármaco en el hombre.

9. Integrar los estudios donde los efectos del nuevo fármaco examinado se apliquen a otras terapias.
10. Implementar estudios especiales que pueda ser necesarios (5).

Durante el desarrollo de cada una de las fases las pruebas clínicas demuestran la seguridad suficiente y efectos terapéuticos significantes.

3.4 FASE IV

La Fase IV se considera la última fase de un estudio clínico en donde se determinan los mecanismos de acción de los fármacos que pueden revelar nuevas aplicaciones terapéuticas o indicaciones del fármaco. Se lleva un monitoreo en los años siguientes a la venta del producto, para conocer si se presentan casos de toxicidad crónica después de estar expuesta una persona al medicamento por varios años. La Fase IV comprende los siguientes puntos:

1. Estudios adicionales que aclaren la incidencia de reacciones adversas y determinar efectos farmacológicos específicos que nos proporcionen información acerca de la naturaleza del fármaco.
2. Estudios para conocer el efecto del fármaco a gran escala y largo plazo para poder establecer nuevas acciones terapéuticas del producto.
3. Estudios clínicos adicionales (similares a la fase III) y un suplemento de datos de prevención acerca de la investigación del fármaco donde dichos estudios son de interés público para su uso y adquisición.
4. Estudios clínicos para confirmar que el fármaco es biodisponible y puede ser usado (4,7).

Los estudios de fase IV tienen como finalidad determinar nuevas acciones terapéuticas del producto, tener un mayor conocimiento acerca de los efectos secundarios y cuando sea posible incrementar la fecha de caducidad.

CARACTERISTICAS DE LAS FASES DE ESTUDIOS CLINICOS

FASE I

- ESTUDIOS DE SEGURIDAD Y FARMACOLOGIA CLINICA
- VOLUNTARIOS SANOS (20 A 100)
 - EVALUACION DE LA BIODISPONIBILIDAD
 - ESTABLECER RANGO DE DOSIS
 - DETERMINA LA VA DE ADMINISTRACION
 - EFECTOS TOXICOS

FASE II

- ESTUDIOS DE EFICACIA Y FARMACOLOGIA CLINICA
- VOLUNTARIOS ENFERMOS (100 A 200) *
 - DETECCION DE EFECTO ADVERSOS
 - CONTROL DE UN PAINCEMIENTO ESPECIFICO
 - MONITOREO INTENSO
 - TOXICOLOGIA CRONICA

FASE III

- ESTUDIOS EXTENSIVOS DE SEGURIDAD Y EFECTIVIDAD
- VOLUNTARIOS ENFERMOS (1000 O MAS)
 - DETERMINAR EL SITIO DE ACCION DEL FARMACO
 - INTERACCIONES FARMACOLOGICAS
 - DOSIS OPTIMA

FASE IV

- ESTUDIOS CLINICOS ADICIONALES PARA DETERMINAR NUEVAS ACCIONES TERAPEUTICAS
- MAYOR CONOCIMIENTO SOBRE EFECTOS SECUNDARIOS
 - MECANISMOS DE ACCION
 - INCREMENTO DE LA FECHA DE CADUCIDAD
 - INV. CLINICA PARA ESTUDIAR DETALLES ESPECIFICOS DEL MECANISMO DE ACCION EN EL ORGANISMO

* RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD

FIGURA No. 2

3.5 REGISTROS

El primer paso en el desarrollo de un nuevo medicamento es su registro ante una organización regulatoria, la cual es la encargada del control, manufactura, importación, exportación, venta, publicidad y precio del medicamento. La primera legislación nacional que estableció control en los fármacos en los Estados Unidos fue la Ley de Fármacos y Alimentos Puros en 1906. La "Food and Drug Administration" (FDA) es un organismo regulador en los Estados Unidos encargada de poner en vigor las leyes de la legislación, la autoridad de los organismos federales abarca sólo a los fármacos que se transportan en el comercio interestatal, además, existen leyes estatales que ejercen control similar en los fabricantes de medicamentos y en todas las ventas en un mismo estado. Al iniciarse el desarrollo de un nuevo medicamento, el fabricante debe registrarlo ante la FDA mediante una solicitud: "Investigational New Drug" (IND), la cual debe contener la siguiente información (4,6).

IND

1. Forma FDA 1571
2. Tabla de contenido
3. Resumen introductorio
4. Plan general de la investigación
5. Datos del investigador
6. Protocolo
 - a) Datos investigados
 - b) Estudio preclínico
 - c) Estudio clínico
7. Experiencias previas
8. Información adicional

Durante el tiempo en que se realice la investigación del fármaco no se permite la distribución comercial o promocional, si a los 30 días de haber formulado la solicitud IND, la FDA no tiene objeción la investigación puede proseguir.

Después del período de investigación, si el fármaco requiere una distribución general se llena una solicitud especial para nuevos fármacos: "New Drug Application" (NDA), la cual contiene detalladamente la información básica requerida en la solicitud de IND, además de los resultados completos de la investigación.

NDA

1. Tabla de contenido.
2. Resumen.
3. Informe de la composición de la formulación.
4. Estudios de farmacocinética y estudios de biodisponibilidad.
5. Datos de estudios microbiológicos, clínicos de seguridad y toxicológicos.
6. Descripción detallada de los métodos usados, instalaciones, equipos y controles para la manufactura, procesos y empaque.
7. Métodos de empaque y etiquetado.
8. Reportes de la investigación preclínica que muestren la seguridad y efectividad.
9. Reportes de la investigación clínica que muestren el uso seguro y efectivo del fármaco.
10. Lista de los investigadores.
11. Informe y certificado de la patente.
12. Otros.

Con la aprobación final de la FDA, el fármaco se puede distribuir y vender de acuerdo con las declaraciones aprobadas, con las advertencias apropiadas y con las contraindicaciones que se establezcan. En cualquier momento, cuando el fármaco se encuentre a la venta, la FDA puede requerir en cualquier momento un cambio en el marbeteado, en las afirmaciones de la publicidad o en la información que se proporcione a los médicos, e incluso, si se considera conveniente puede retirar el fármaco del mercado (8).

En México la organización regulatoria ante la cual se registran los medicamentos es la Secretaría de Salubridad y Asistencia, para lo cual se solicita una forma de Registro de Medicamentos (9, 10), en la cual se proporciona la siguiente información:

REGISTRO DE UN MEDICAMENTO

1. Nombre químico y genérico del producto.
2. Fórmula desarrollada y condensada.
3. Composición cuantitativa y cualitativa de la formulación.
4. Vía de administración.
5. Modo de empleo y dosificación.
6. Materias primas empleadas en la elaboración del medicamento.
7. Método de valoración.
8. Reacciones de identificación.
9. Propiedades fisicoquímicas y microbiológicas.
10. Pruebas de estabilidad.
11. Especificaciones de manejo y conservación.
12. Certificado de análisis del fármaco.
13. Estudios de farmacología preclínica.
 - Toxicología
 - Efectos sobre la reproducción
 - Mutagénesis
 - Carcinogénesis
14. Estudios clínicos (Fase I, II y III).
15. Estudios de biofarmacia.
16. Interacciones medicamentosas o alimentarias.
17. Indicaciones terapéuticas.
18. Identificación e instrucciones específicas de la(s) presentación(es) del medicamento.
19. Base de propaganda solicitada.
 - Médica
 - Comercial

Estos documentos forman la base de la comunicación entre las compañías farmacéuticas, los médicos y las autoridades reguladoras.

4. DISEÑO DE ESTUDIOS CLINICOS

4. DISEÑO DE ESTUDIOS CLINICOS

4.1 ESTUDIOS ABIERTOS

Los diseños abiertos son aquellos en los cuales tanto el paciente como el médico conocen el tipo de medicamento que está siendo administrado. No se toman en cuenta los efectos de predisposición y cuando estos efectos se aprovechan, se consideran como investigaciones preliminares. Una vez administrado el medicamento se observa la evolución del paciente y se evalúan los cambios en síntomas y signos que siguen al tratamiento.

Es conveniente que los diseños abiertos se controlen con estudios más rigurosos que proporcionen informes verdaderamente sustanciosos. Este tipo de técnicas son simples de elaborar, ya que juegan un papel importante en el inicio de estudios de una técnica terapéutica particular. El efecto de predisposición es una estimación de las técnicas de eficacia clínica por lo que otros investigadores hacen uso de la técnica variando condiciones de experimentación.

4.2 ESTUDIOS CIEGOS

El procedimiento por el cual comúnmente se evalúa la efectividad de un fármaco es el diseño simple ciego, en donde el medicamento se administra bajo la supervisión de un médico a un grupo de pacientes que desconocen la identidad del fármaco, reduciendo así en un 50% los efectos de predisposición y especulación. Después de la administración se observa la evolución del paciente y se evalúan los cambios en síntomas y signos que siguen al tratamiento en una forma semicuantitativa.

La efectividad puede ser evaluada mediante la determinación del porcentaje de pacientes tratados en los que el medicamento se muestra efectivo. El grado de efectividad en un paciente en particular es comúnmente graduada mediante el uso de términos tales como "completo, bueno o regular", y el término "pobre o ineficiente" que representan grados de ineffectividad. Para una evaluación posterior cuantitativa de la efectividad, se pueden asignar valores numéricos al grado de alivio experimentado. Así "completo" se le asigna un rango de 4, "bueno" en 3, "regular" en 2, "pobre" en 1 y cero para "ineficiente". De esta forma, el resultado con diferentes fármacos se puede expresar por valores numéricos que pueden ser comparados estadísticamente.

En el gráfico de la figura 3, se ilustra un estudio simple ciego en donde se muestran los resultados en un tratamiento para una enfermedad con 3 tipos de fármacos diferentes (3).

La porción de cada barra por arriba de la línea de división horizontal (eje X) representa la parte de cada grupo en la cual el medicamento es registrado como efectivo, habiendo obtenido un alivio de síntomas, estimados como completo, bueno o regular. La porción por debajo del eje X representa la parte de cada grupo en la cual el fármaco no representa ningún beneficio en los pacientes, estimado como pobre o ineffectivo. La primera barra representa los resultados del tratamiento con una formulación A-367 (número codificado por el laboratorio que lo elabora) en 250 pacientes, siendo efectiva en un 60%. La segunda barra representa los resultados del tratamiento con una formulación A-411 en 400 pacientes, siendo efectiva en un 75%, por último, la tercera barra representa los resultados de la formulación A-425 en 100 pacientes con un 70% de efectividad.

**RESULTADOS DE UN ESTUDIO SIMPLE CIEGO
CON 3 FARMACOS DIFERENTES**

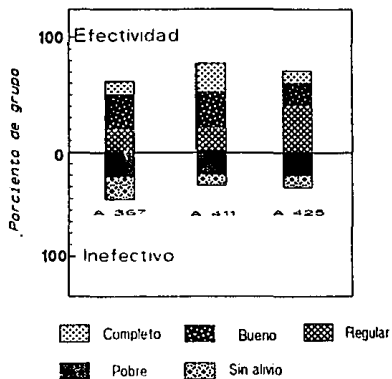


FIGURA No. 3

El diseño simple ciego no es completamente satisfactorio, ya que es posible que el médico responsable sufra una predisposición en el momento de hacer las evaluaciones.

4.3 ESTUDIOS DOBLE CIEGO

Las técnicas doble ciego se llevan a cabo cuando se comparan fármacos sin que el médico y el paciente estén informados de la identidad, ya que tanto el medicamento como el control son identificados sólo con un código numérico. El código se destruye sólo cuando la investigación se completa y los resultados se tabulan. Este tipo de diseño también tiene sus limitaciones porque el investigador, al principio de un estudio clínico, puede empezar a asociar ciertas tendencias con un particular número de código, influyendo en el resto del estudio.

En el diseño doble ciego se provee el medicamento de prueba y el control en muestras individuales, cada uno en cantidad suficiente para el tratamiento de un solo paciente. A cada muestra se le asigna un código numérico individual al azar de manera que no es posible detectar ninguna tendencia mientras se desarrolla la investigación. Para el desarrollo del diseño puede emplearse cualquier tipo de forma farmacéutica cumpliendo la igualdad de las características físicas del par (11). En la figura 4 se presentan las características que deben presentar las formas farmacéuticas para estudios doble ciego.

Los diseños doble ciego pueden presentar fallas al querer distinguir entre el activo y el placebo ó cualquier otro control durante el transcurso del estudio, incluso cuando existen diferencias reales en efectividad como por ejemplo:

CARACTERISTICAS DE FORMAS FARMACEUTICAS PARA ESTUDIOS DOBLE CIEGO

FORMA FARMACEUTICA

CAPSULA / TABLETA

AEROSOL

UNGÜENTO / CREMA

LIQUIDO

CARACTERISTICAS DEL PAR

COLOR, FORMA, TAMAÑO, OLOR, SABOR

CONTENEDOR

COLOR, OLOR, CONSISTENCIA

CONTENEDOR, COLOR, OLOR, CONSISTENCIA

FIGURA No. 4

1. La respuesta de los diferentes pacientes (o del mismo paciente) en diferentes momentos, puede ser una variable que enmascare las diferencias en la acción del fármaco, particularmente si el número de pacientes es pequeño.
2. La enfermedad puede fluctuar ampliamente entre pacientes.
3. La sintomatología de las condiciones crónicas tiende a ser más irreversible y con una respuesta menor al medicamento bajo otras condiciones.
4. La edad y sexo pueden modificar gradualmente la respuesta.
5. Algunos investigadores son menos competentes que otros e incluso cuando el investigador principal es altamente competente, la colección real de datos puede ser influenciada por subordinados que no lo son.

Aunque todos estos factores se toman en consideración y se controlan, los elementos de variación que se presentan pueden opacar cualquier diferencia real en la acción del fármaco. Aunque se presenten estas limitaciones se llegan a establecer los efectos del placebo y del activo (3).

4.4 ESTUDIOS DOBLE DUMMY

El diseño doble dummy es muy similar al doble ciego, se comparan dos tratamientos activos cada uno de ellos con sus respectivos placebos. Los componentes de los efectos de los tratamientos son:

$$T_{act}(1) = T_{obs}(1) - T_{plac}(1)$$

$$T_{act}(2) = T_{obs}(2) - T_{plac}(2)$$

donde: Tact(1) = tratamiento con el activo 1
 Tact(2) = tratamiento con el activo 2
 Tobs(1) = tratamiento observado con el activo 1
 Tobs(2) = tratamiento observado con el activo 2
 Tplac(1) = tratamiento con el placebo del activo 1
 Tplac(2) = tratamiento con el placebo del activo 2

La eficacia terapéutica real del tratamiento se determina en términos relativos como:

$$Tact(1) - Tact(2) = Tobs(1) - Tobs(2)$$

sólo si:

$$T_{plac}(1) = T_{plac}(2)$$

La identidad de los componentes placebo de dos o más tratamientos puede sólo asumirse si los tratamientos son idénticos en todos los aspectos (apariencia, administración, etc.) con la sola excepción de su principio activo. Es más común que los tratamientos que vayan a ser comparados difieran en un número de características importantes, así de los dos tratamientos, uno podría ser dado en cápsulas mientras que el otro como inyectable, utilizando un placebo por separado para cada tratamiento activo. El método a seguir es de la siguiente manera: cada paciente recibe un tratamiento activo y la preparación placebo relacionada con el segundo activo, ambas administradas al mismo tiempo, para que el paciente no distinga entre el tratamiento activo y el inactivo.

Ejemplo: Se tiene un fármaco A y un fármaco B, ambos con sus respectivos placebos. Un grupo de pacientes asignado como grupo 1 recibe el fármaco A y el placebo B, el grupo 2 recibe el fármaco B más el placebo A. En este caso la respuesta terapéutica observada en cada grupo se basa en tres componentes:

- a) el efecto real del principio activo
- b) el efecto placebo del principio activo
- c) el efecto placebo del segundo principio activo

el tratamiento que sigue es:

$$T_{\text{OBS}}(\text{A} + \text{plac B}) = T_{\text{ACT}}(\text{A}) + T_{\text{PLAC}}(\text{A}) + T_{\text{PLAC}}(\text{B})$$

$$T_{\text{OBS}}(\text{B} + \text{plac A}) = T_{\text{ACT}}(\text{B}) + T_{\text{PLAC}}(\text{B}) + T_{\text{PLAC}}(\text{A})$$

por lo tanto

$$T_{\text{OBS}}(\text{A} + \text{plac B}) - T_{\text{OBS}}(\text{B} + \text{plac A}) = T_{\text{ACT}}(\text{A}) - T_{\text{ACT}}(\text{B})$$

$$T_{\text{OBS}}(\text{A} + \text{plac B}) - T_{\text{OBS}}(\text{B} + \text{plac A}) = T_{\text{ACT}}(\text{A}-\text{B})$$

En base a este procedimiento no hay interacción entre la efectividad de los componentes reales y placebo de cualquiera de los tratamientos que se comparan (25). En terminos generales podemos decir que el doble dummy es una técnica en la cual se elimina la necesidad de variar el control positivo del fármaco, involucrando el uso de dos formas farmacéuticas diferentes.

4.5 USO DE CONTROLES

En la salud y en la enfermedad influyen los factores emocionales y variados síntomas de origen psicossomático que son tan "reales" como los que se originan durante el periodo de latencia de una enfermedad. De igual forma, la respuesta emocional a los fármacos es tan real que debe recordarse.

Todas las acciones que se originan por el sólo hecho de administrar un fármaco y que no se relacionan con su acción farmacológica se conocen como efectos placebo. El placebo es una forma diagnóstica para evaluar los síntomas en un paciente, el cual puede ser capaz de lograr una mejoría por sugestión observando tres sucesos terapéuticos (5):

1. La respuesta fisiológica ó bioquímica inmediata al modo de administración. Esta respuesta se observa claramente cuando el fármaco se administra en forma de inyectable, produciendo inevitablemente un daño en los tejidos que provocan distorsión mecánica e incluso rompimiento de los tejidos, si se trata de una solución que no esté constituida apropiadamente puede ocurrir un desbalance osmótico. Con la administración oral los cambios bioquímicos incluyen liberación de enzimas y jugo gástrico que pueden provocar efectos gastrointestinales notables en el paciente como dolor, sensación de distensión estomacal, vómito y diarrea.
2. El paciente se vuelve cauteloso, al informarle el médico que se le está administrando un tratamiento y como resultado de los variados efectos emocionales, el paciente confirma que tratamiento le está siendo administrado.
3. El principio activo del tratamiento opera en su sitio de acción (cuando el fármaco alcanza la región u órgano blanco del cuerpo) donde debe de actuar.

Un placebo es una sustancia inerte que es semejante a la forma farmacéutica del activo en tamaño, peso, superficie, color, textura, sabor (tan cercano como sea posible en el degustado y/o mascado), color interno, olor y gravedad específica. Si se desea probar un fármaco en humanos la forma más simple es comparar la administración del fármaco con la administración del placebo, prevaleciendo siempre condiciones idénticas en ambos casos.

La respuesta del placebo depende de la vía de administración, de las circunstancias en las cuales se trata al paciente, la historia previa de tratamiento y una serie de factores personales del paciente.

Ejemplo: Un fármaco se prueba a 3 niveles de dosis X, Y, Z y se emplea un placebo (P). Se designan 4 días para el experimento, asignando los sujetos al azar a cada uno de ellos.

GRUPO	DIA			
	I	II	III	IV
1	X	Y	Z	P
2	Y	X	P	Z
3	Z	P	Y	X
4	P	Z	X	Y

Los datos que se obtienen se someten a un análisis de varianza para determinar que efectos difieren significativamente uno de otro (8).

4.5.1 SELECCION ALEATORIA

El criterio para asignar aleatoriamente a grupos es que ninguna característica de un sujeto debe tener importancia para determinar a que grupo se le asigna, para lo cual se emplea una tabla de números aleatorios, la cual consta de una secuencia de dígitos generados por algún procedimiento que asegura probabilidades iguales de que cada dígito aparezca en cualquier punto de la secuencia. La secuencia se comprueba exhaustivamente por procedimientos estadísticos para asegurar que no funcione mal el implemento que generó la secuencia.

La aleatoriedad nos asegura que cada tratamiento tenga "la misma posibilidad" de asignarse a cualquier sujeto o procedimiento específico, siendo la base para cálculos válidos y probabilidades para pruebas estadísticas.

Uso de tabla:

1. El número de dígitos que se seleccionan, dependen del tamaño de muestra, si se trata de 60 pacientes, por ejemplo, el número de dígitos es 2.
2. La elección es en forma arbitraria, pudiendo usar las columnas o renglones pares, comenzando de izquierda a derecha o en forma de S.
3. Los números mayores al número de muestra se eliminan, así como también los números ya asignados.

Ejemplo: Se realiza un estudio comparativo entre un producto antihistamínico y un placebo en el que se estudian 20 pacientes. Por convenio se establece que el activo se le asigne la letra H y el placebo la letra P.

En la tabla de números aleatorios de la figura 5, se seleccionan únicamente los números correspondientes al placebo a partir del primer renglón, de 2 en 2 en forma de S hasta completar 10 dígitos que se asignan al placebo, (los cuales aparecen subrayados) y por eliminación se asignan los números que corresponden al activo.

Placebo	Activo
<u>01</u>	02
<u>03</u>	05
<u>04</u>	06
<u>07</u>	08
<u>09</u>	10
<u>12</u>	11
<u>13</u>	15
<u>14</u>	16
<u>17</u>	18
<u>19</u>	20

TABLA DE NUMEROS ALEATORIOS

INICIO →	95523	16893	48247	03407	31665	66917
	98339	69569	62477	35693	90285	00994
	74594	90414	80392	86873	57327	96854
	12771	31236	89768	32495	67307	16957
	41636	48701	55198	93603	58155	89865
	57728	80036	69743	71852	38521	70835
	21981	20376	40829	38049	27583	54945
	70301	09374	64651	87504	46483	54700
	43193	77444	60036	96246	56872	23543
	71399	46681	74121	08564	82161	68832

FIGURA No. 5

Una vez hecha la aleatorización, se codifican los medicamentos con un número seriado y el código se guarda, se preve protección en caso de una reacción adversa o por cualquier otra razón que involucre el bienestar del paciente, el código se puede romper para ese paciente que se retira entonces del estudio (8).

4.6 SELECCION DEL DISEÑO

Un estudio clínico es científicamente experimental, en donde los métodos de ejecución e interpretación de experimentos son aplicables directamente. El objetivo principal es medir la(s) diferencia(s) entre poblaciones específicas o comparar los efectos de los tratamientos o procedimientos, siendo de especial atención los procedimientos para implementar la aleatoriedad.

Existe una variedad de diseños experimentales, cada uno de ellos debe cubrir ciertas características como tratamiento, clasificación experimental, magnitud del experimento, método experimental, identificación de los grupos de control o comparación apropiada, métodos de aleatoriedad y los pasos necesarios para asegurar que todos los grupos se manejan de modo similar excepto por el tratamiento mismo (12).

4.6.1 DISEÑO PARALELO

Un diseño paralelo, se aplica cuando se estudian dos o más fármacos al mismo tiempo, la asignación a diferentes pacientes se realiza por una aleatorización, en donde cada paciente recibe uno y solo un tratamiento (en el tratamiento puede darse más de una dosis). Este diseño proporciona mayor información acerca de los efectos adversos provocados por los medicamentos en comparación con el diseño secuencial.

Ejemplo: Se realiza un estudio cuyo propósito es comparar la respuesta entre una nueva formulación de un agente antihipertensivo y un placebo, mediante la observación en el aumento del tiempo de ejercicio en una bicicleta estacionaria. Las tabletas se preparan de tal forma que prevalezcan las características de un estudio doble ciego, se cuenta con 40 pacientes de los cuales a 20 se les administra el activo y a los 20 restantes el placebo, se asignan 4 subgrupos de 10 pacientes cada uno, obteniendo la siguiente tabla.

<u>SUBGRUPO</u>	<u>PLACEBO</u>	<u>ACTIVO</u>
1	2, 6, 8, 9,10	1, 3, 4, 5, 7
2	13,14,17,19,20	11,12,15,16,18
3	21,23,25,26,27	22,24,28,29,30
4	32,35,36,37,38	31,33,34,39,40

Existen dos puntos claves en el diseño:

- Los dos grupos son independientes (placebo y activo) con igual número de pacientes, los cuales se aleatorizan para asignarse a cada grupo.
- Existe una medida de respuesta (tiempo) pre y postratamiento que es indispensable.

El diseño corresponde a un análisis de variancia o en el caso de dos tratamientos, a dos grupos independientes de prueba de "t". Las variables son independientes, normalmente distribuidas con variancia homogénea (13).

4.6.2 DISEÑO SECUENCIAL

Es el diseño que se desarrolla para permitir la determinación oportuna y eficiente de la evolución del fármaco, en donde las observaciones están apareadas de tal manera que los tratamientos alternativos se representan en pares.

Un par consiste en dos observaciones en el mismo paciente (una después de cada tratamiento) o de un par de pacientes cada uno recibiendo tratamiento distinto.

La evaluación de este tipo de diseños se realiza por pares de tratamientos. Un tratamiento se considera mejor que el otro en un par determinado, y este resultado se considera de "preferencia".

Si consideramos dos tratamientos alternativos asignados como "A" y "B" en donde, el criterio de evaluación es la mejoría o desaparición del síntoma en una enfermedad crónica, y si un paciente recibe una semana el tratamiento A y otro el tratamiento B, juzgando el tratamiento A superior, se registra una preferencia por A. Si el criterio es la propagación de la vida y los pacientes se habían comparado y agrupado en pares desde el comienzo con respecto a edad, sexo y gravedad de la enfermedad; entonces cuando algún paciente muere se registra una preferencia por el tratamiento que se administró al miembro superviviente del par.

NOTA: Los pares a los cuales no se puede asignar alguna preferencia no entran al análisis.

En la figura 6 se muestra la evaluación de dos fármacos en donde cada preferencia de A se gráfica prolongando la línea una unidad en forma diagonal hacia arriba a la derecha y cada preferencia para B se mueve diagonalmente hacia abajo y a la derecha siguiendo un diseño secuencial (8).

EVALUACION DE DOS FARMACOS MEDIANTE UN DISEÑO SECUENCIAL

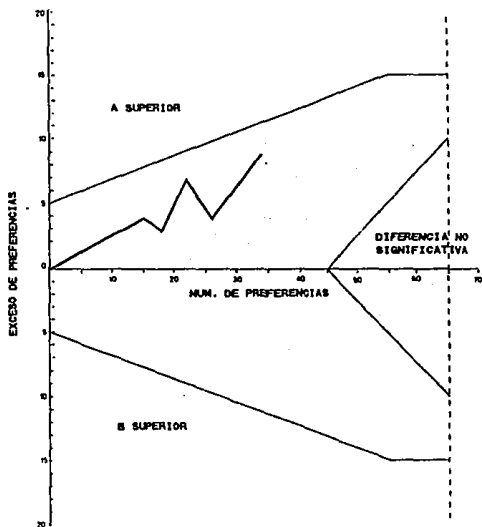


FIGURA No. 6

4.6.3 DISEÑO "CRUZADO" (CUADRADO LATINO)

El diseño "Cruzado" es popular y ampliamente usado en experimentos clínicos. Reid (1960) y Bulpitt (1975) fueron los primeros en describir su uso en estudios clínicos, en el cual el número de tratamientos es igual al número de pacientes, también conocido como Prueba Cruzada. En este diseño, se comparan dos tratamientos en un mismo sujeto, dando cada tratamiento en turno. De esta forma cada paciente sirve como su propio control.

El tratamiento se da en dos etapas, periodos o visitas, aleatorizando el orden del tratamiento. El grupo de pacientes se divide en dos subgrupos, el primer subgrupo recibe el tratamiento A y luego el B, el segundo subgrupo recibe el tratamiento B y luego el A.

1er. Periodo	2do. Periodo
Paciente <u>A</u> X	Paciente <u>B</u> X
Paciente <u>B</u> Y	Paciente <u>A</u> Y

El diseño "Cruzado" se usa para la comparación de dos o más tratamientos, el cual llega a ser muy complicado (3), por ejemplo, si tenemos 2 activos E y M los cuales se comparan con un placebo S, el orden de efectos sólo se puede examinar en 6 grupos de pacientes, cada grupo recibe 3 tratamientos en diferente orden.

EMS, MES, MSE, SME, SEM, ESM

Cuando se involucran 4 tratamientos (placebo y 3 activos V, A, M.) se tiene un mayor número de ordenes diferentes: PVAM, APMV, VMPA, MAVP, asegurando que cada grupo recibe los 4 tratamientos.

Estos experimentos usualmente son más precisos que los diseños de grupos paralelos, donde diferentes pacientes abarcan dos grupos, dando un número igual de observaciones, además de ser más eficientes para detectar diferencias, otro factor incluido es el orden de tratamiento, en donde el resultado neto es $N \times N$, y N es el número de tratamiento o paciente (22,23).

Entre las desventajas que podemos enumerar en el diseño son:

- Los datos extraviados ocasionan problemas, haciendo que el análisis estadístico sea más difícil y el diseño menos eficiente.
- La posible interacción con efectos residuales. Este efecto ocurre cuando la respuesta en el segundo período es dependiente de la respuesta en el primer período.

4.6.4 DISEÑO DE COMBINACION DE TRATAMIENTOS

Cuando se encuentra que la secuencia particular de un tratamiento es mejor que otra secuencia en producir el mejoramiento de la salud (alivio de una enfermedad) es posible sugerir que dos o más tratamientos juntos puedan ser apropiados para un procedimiento terapéutico. El diseño de combinación de tratamientos o factorial tiene como propósito investigar los efectos y factores que pueden afectar las variables dependientes en el modelo.

Si suponemos que en el diseño se comparan dos tratamientos (R y S) con un placebo y con una combinación (R + S), es necesario formar 4 grupos de tratamientos de la forma siguiente

GRUPO 1	S	+ Placebo R
GRUPO 2	R	+ Placebo S
GRUPO 3	S	+ R
GRUPO 4	Placebo S	+ Placebo R

Representando los componentes de tratamiento podemos decir:

$$T_{\text{OBS}}(S + \text{plac. R}) = T_{\text{ACTUAL}}(S) + T_{\text{PLAC. S}} + T_{\text{PLAC. R}}$$

Y

$$T_{\text{OBS}}(R + \text{plac. S}) = T_{\text{ACTUAL}}(R) + T_{\text{PLAC. R}} + T_{\text{PLAC. S}}$$

de donde

$$T_{\text{OBS}}(S + \text{plac. R}) - T_{\text{OBS}}(R + \text{plac. S})$$

es igual

$$T_{\text{ACTUAL}}(S) + T_{\text{ACTUAL}}(R)$$

así mismo

$$T_{\text{OBS}}(S + R) = T_{\text{ACTUAL}}(S + R) + T_{\text{PLAC. (S + R)}}$$

y

$$T_{\text{OBS}}(\text{plac. S} + \text{plac. R}) = T_{\text{PLAC. (S + R)}}$$

de donde

$$T_{\text{OBS}}(S + R) - T_{\text{OBS}}(\text{plac. S} + \text{plac. R}) = T_{\text{ACTUAL}}(S + R)$$

4.6.5. DISEÑO DE BLOQUES COMPLETAMENTE ALEATORIZADOS

Este diseño parece ser el que hasta ahora se utiliza con mayor frecuencia. Es un diseño en el que las unidades a las que se les aplican los tratamientos, se subdividen en grupos homogéneos llamados bloques, de modo que el número de unidades experimentales en un bloque sea igual al número de tratamientos que se están estudiando. Se asignan entonces al azar los tratamientos a las unidades experimentales dentro de cada bloque.

El objetivo del diseño de bloques completamente aleatorizados es aislar y eliminar el término de error a la variación atribuible a los bloques, a la vez se asegura que las medias de los tratamientos están libres de los efectos de bloques. La efectividad del diseño depende de la habilidad para lograr bloques homogéneos de unidades experimentales. Esta habilidad depende del conocimiento del investigador sobre el material experimental. Cuando el diseño se utiliza adecuadamente, disminuye la media de cuadrados del error en la tabla de análisis de varianza.

5. PREPARACION DE MATERIALES (FORMAS FARMACEUTICAS)
PARA ESTUDIOS CLINICOS

5. PREPARACION DE MATERIALES PARA ESTUDIOS CLINICOS

La preparación de las formas farmacéuticas que son empleadas para estudios clínicos es una tarea laboriosa, ya que se tiene que cumplir con normas establecidas por la FDA, mantener los cuidados y precauciones necesarias para el manejo de los productos, controlar su distribución y proporcionar óptimas condiciones de calidad, así como seguir todas los lineamientos que las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP'S) establecen.

5.1 DECLARACION DE HELSINKI

La Declaración de Helsinki por la Asociación Médica Mundial (AMM), codifica los principios éticos que deben guiar al investigador que trabaja con humanos (pacientes y voluntarios sanos), debido a que las obligaciones y responsabilidades éticas de los investigadores clínicos no se han entendido y aceptado universalmente (8, 14).

En la Investigación Clínica se persiguen dos objetivos:

- El diagnóstico o tratamiento para el paciente.
- El científico, sin el diagnóstico directo o terapéutico para la persona sometida a la investigación.

I. PRINCIPIOS BASICOS

1. La Investigación Clínica se debe ajustar a los principios morales y científicos que justifican la Investigación Médica, se debe basar en experimentos en animales y de laboratorio o con otros hechos científicamente establecidos.
2. La Investigación Clínica debe realizarse sólo por personas calificadas científicamente y bajo la supervisión de un médico competente.

3. La Investigación Clínica no puede llevarse a cabo ilegítimamente.
4. Cada proyecto de Investigación Clínica debe estar precedido por una valoración cuidadosa de los riesgos inherentes en comparación con los beneficios futuros para el sujeto que participa en el estudio y para los demás.
5. El médico encargado de realizar la Investigación Clínica debe tener especial cuidado en aquellos casos en que la personalidad del sujeto sea susceptible de alterarse por fármacos o procedimientos experimentales.

II. INVESTIGACION CLINICA COMBINADA CON CUIDADO PROFESIONAL

1. En el tratamiento de una persona enferma el médico debe estar en libertad de usar una medida terapéutica nueva si a criterio suyo ofrece esperanza de salvar la vida, reestablecer la salud o mitigar el dolor. Es necesario que el médico obtenga el consentimiento del paciente libremente, después de explicar ampliamente los procedimientos del estudio. En caso de incapacidad legal; el consentimiento debe obtenerse de un tutor legal, si se trata de incapacidad física, el permiso del tutor legal reemplaza al paciente.
2. El médico puede combinar la Investigación Clínica con el cuidado profesional con la finalidad de adquirir nuevos conocimientos médicos.

III. INVESTIGACION CLINICA NO TERAPEUTICA

1. En la aplicación científica de la Investigación Clínica que se lleve a cabo en un ser humano, es deber del médico permanecer como protector de la vida y la salud de la persona en quien se lleva a cabo la Investigación Clínica.

2. La naturaleza, el propósito y el riesgo de la Investigación Clínica la debe explicar el médico al voluntario (sano o enfermo).
3. El sujeto de la Investigación Clínica debe estar en estado mental físico y legal como para ser capaz de ejercitar libre y totalmente su poder de decisión.
4. Como regla, el consentimiento se debe obtener por escrito, sin embargo, la responsabilidad de la Investigación Clínica siempre es del investigador y nunca caerá en el sujeto, aún después de obtener su consentimiento.
5. El investigador debe respetar el derecho de cada individuo para salvaguardar su integridad personal, especialmente si el sujeto tiene una relación de dependencia con el investigador.
6. En cualquier momento del curso de la Investigación Clínica el sujeto o el tutor deben estar en libertad de retirar el permiso para que la investigación continúe. El investigador o el grupo de investigadores debe suspender la investigación, si a su juicio, podría ser dañina para el individuo.

5.2 INFORME DE CONSENTIMIENTO

Como parte del desarrollo de un nuevo fármaco, es necesario hacer estudios clínicos, en voluntarios sanos o enfermos, para evaluar científicamente la eficacia e inocuidad del fármaco. Para esto hay que obtener el "consentimiento de los participantes". Actualmente es una práctica aceptada en todo el mundo, reconocida por los médicos y llevada a cabo de acuerdo con el reglamento de la "Administración de alimentos y fármacos" de los Estados Unidos (FDA) y por la Secretaría de Salud en México.

En este caso, el investigador debe proporcionar un informe completo sobre la naturaleza del fármaco, duración esperada del efecto, propósito de la administración, el método y medios por los cuales debe administrarse, los peligros que incluye, la existencia de formas alternativas terapéuticas (si es que hay alguna) los posibles efectos benéficos que resultarán de la administración del fármaco en investigación. La persona implicada tiene la capacidad legal de otorgar su consentimiento y así mismo formar parte de un control que lo capacite para que voluntariamente tome una decisión para recibir el fármaco en investigación (8).

ELEMENTOS DE UN INFORME DE CONSENTIMIENTO

1. Explicación amplia de la investigación, de los procedimientos a seguir y el propósito que se persigue.
2. Descripción de cualquier riesgo previsible.
3. Descripción de cualquier beneficio esperado.
4. Descripción de cualquier alternativa apropiada en los procedimientos que puede ser ventajosa para los sujetos.
5. Explicación a cualquier pregunta concerniente al procedimiento.
6. Informe de participación voluntaria y señalamiento de que el individuo es libre de denegar su participación en cualquier momento sin causar alguna penalidad.

El consentimiento debe entregarse por escrito y firmado, en caso de que la persona no pueda por algún impedimento físico debe nombrarse un tutor (15).

5.3 ELABORACION DEL PROTOCOLO

El principal documento en el diseño de estudios clínicos es el protocolo. Para muchos estudios el protocolo es breve, con varios apéndices y anexos. El protocolo debe ser una descripción clara, explícita y no ambigua de los principios de operación para el estudio, en donde se establecen los criterios de selección de pacientes, la población que va ser estudiada, define especificaciones del tipo de pacientes que van a incluir en el estudio, diseño de estudios, etc.

Un protocolo debe de contener por lo menos los siguientes puntos (3):

I. Propósito.

- A. Definir el principal objetivo del estudio clínico
- B. Proporcionar un informe de la medida de respuesta usada, ejemplo: medida del tiempo supervivencia, mejoría o síntomas y signos esperados.
- C. Tiempo de duración del estudio.

II. Método de aleatorización y asignación de pacientes.

- A. Registrar a todos los participantes en el estudio tanto voluntarios como los pacientes que tienen que ver con la enfermedad.
- B. Razones para notas de exclusión.
 1. Inclusión en otros estudios.
 2. Consideraciones Médicas.
 3. Consideraciones Éticas.
- C. Determinación de estudios doble ciego.
- D. Aleatorización adecuada.
 1. Si el diseño seguido de una evaluación previa de la serie es completada.
 2. Si la distribución de la aleatorización inadvertidamente da siempre a cualquier tiempo.
- E. Número probable de pacientes involucrados.
 1. Si se cuenta con el número suficiente para el propósito del proceso en los niveles requeridos.
 2. Tiempo que toma obtener esos pacientes.

3. Número de enfermos que se encuentran en las diferentes instituciones cuando se trata de procesos cooperativos.

III. Selección de pacientes.

- A. Tratamiento previo.
- B. Registro de contraindicaciones específicas.
- C. Mejores formas de reorganización terapéutica y selección para excluir a los pacientes que pueden ser tratados en otros procesos.
- D. Rigurosos en el diagnóstico para llevar a cabo el criterio de exclusión.

IV. Definición de tratamientos.

- A. Duración de tratamiento.
- B. Tipo de diseño (paralelo, "cruzado", etc.).
- C. Diseño de administración de fármaco, dosis, ruta y frecuencia.
- D. Cantidad requerida del fármaco para el estudio.
- E. Toxicidad.
 1. Definir la toxicidad.
 2. Indicaciones para detener el tratamiento en pacientes específicos.

V. Pruebas Clínicas y observaciones de laboratorio.

- A. Datos de registro de diagnóstico.
- B. Evaluación pre-tratamiento (plan específico y diseño).
- C. Evaluación periódica (plan específico y diseño).
- D. Datos necesarios para reportar y registrar.

VI. Definición de efectos en el tratamiento.

- A. Rigor de criterio usado.
- B. Objetividad en la medida.

Evaluación objetiva, cuando un doble ciego no es posible.

VII. Evaluación de resultados.

VIII. Análisis del estudio.

En la figura 7 se muestra el perfil de un protocolo para un tratamiento de infarto agudo al miocardio.

PERFIL DE UN PROTOCOLO

FARMACO 'A' PARA EL TRATAMIENTO DE INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO

■ OBJETIVO.

NATURALEZA GENERAL DEL ESTUDIO

- A) NUMERO DE PACIENTES.
- B) DISEÑO DEL ESTUDIO.
- C) LISTA DE ACTIVIDADES.
- D) INDICACIONES Y PROCEDIMIENTOS PARA LA TERMINACION DEL ESTUDIO.

■ CRITERIO DE INCLUSION.

- A) CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES.
- B) CRITERIO CARDIOVASCULAR PARA ADMISION AL ESTUDIO.

■ CRITERIO DE EXCLUSION.

- A) EXCLUSIONES CARDIOVASCULARES.
- B) EXCLUSIONES NO CARDIOVASCULARES.

■ PLAN DE ESTUDIO.

- A) ADMISION DE PROYECTO.
- B) ADMINISTRACION DEL FARMACO EN ESTUDIO.
- C) OBSERVACIONES CLINICAS.
- D) PROCEDIMIENTO PARA EXCLUIR UN PACIENTE DEL ESTUDIO.

■ APENDICE.

- 1. MONITOREO.
- 2. RAYOS X DEL TORAX.
- 3. ADMINISTRACION Y REACCIONES ADVERSAS.
- 4. ELECTROCARDIOGRAMA.
- 5. LISTA DE ACTIVIDADES.
- 6. INFORME DE CONSENTIMIENTO.
- 7. ACUERDO DE INVESTIGADORES.
- 8. CONSIDERACIONES ESTADISTICAS.

FIGURA No. 7

5.4 SOLICITUD DE MATERIAL CLINICO

Existen dos tipos de solicitudes para la preparación de materiales clínicos.

a) Solicitud Internacional de Material Clínico para Investigación.

Esta es una forma para preparar material clínico que va a ser utilizado en estudios en cualquier parte del mundo a excepción de México y Estados Unidos. En la mayoría de los casos, se recibe primero una copia de la solicitud, la cual pone sobre aviso acerca del tipo de material que se va a solicitar.

Al recibirla, debe revisarse primeramente si existe el o los principios activos y el material de empaque requerido. Si no se tienen en existencia los materiales, se inician las acciones necesarias para obtenerlos lo más pronto posible, además de asignar un número consecutivo para llevar un control interno.

b) Solicitud de Material Clínico.

Estas formas son utilizadas exclusivamente para solicitar material para estudios clínicos que se realiza en México.

Al recibir la solicitud se procede de la siguiente forma:

- El Gerente del departamento la revisa y si no existe ningún problema la firma; se registra y se entrega al jefe de Material Clínico. De existir alguna duda o sea necesario hacer una aclaración, el Gerente se comunica con la persona adecuada al lugar de procedencia.
- En el Departamento de Material Clínico se revisa toda la información, se toma nota de los puntos importantes y se asigna el número de lote para elaborar la orden de fabricación.

- Cuando el material se encuentra preparado, empacado y aprobado, se pasa toda la información (solicitud con sus anexos, orden de fabricación, reporte de análisis etc) al jefe de Material Clínico para que verifique que todos los datos estén completos y se efectúen los trámites necesarios para el envío.
- Toda la información se junta y archiva en un sobre maestro.

5.5 ADQUISICION DE MATERIAS PRIMAS Y MATERIALES

Debido a que los materiales que se utilizan en pruebas de eficacia y seguridad clínica, su preparación en la mayoría de los casos no es rutinaria (y las especificaciones pueden no estar establecidas formalmente). La naturaleza del material y su uso en humanos da lugar a una responsabilidad especial sobre este tipo de productos, por lo que hay que asegurar que los estudios se realizan con materiales perfectamente aprobados y que la etapa de fabricación se lleva a cabo bajo una estrecha supervisión por personal calificado.

Para efectuar la adquisición de materias primas y materiales el responsable del Material Clínico verifica, al recibir la solicitud del producto, que se cuente en el almacén la materia(s) prima(s) y material(es) de acondicionamiento requerido(s) debidamente aprobados. Posteriormente se solicitan mediante un vale múltiple, anotando la clave y descripción de la materia prima ó material necesario con la cantidad requerida previamente autorizada. Cuando la documentación esta revisada, se surte el material y se transfiere al área donde se va a fabricar.

NOTA: Todos los componentes, incluyendo el o los ingredientes activos, deben estar de acuerdo en cuanto a cantidad y contenido al pedido establecido, identificados, perfectamente envasados o empaquetados para evitar cualquier tipo de contaminación y aprobados bajo normas establecidas por el Departamento de Investigación y Desarrollo así como los productos a granel que provengan del almacén general.

Por ningún motivo se debe utilizar materia prima ó material que no se encuentre debidamente aprobado.

5.6 FABRICACION

La preparación del Material Clínico se lleva a cabo bajo procedimientos adecuados que deben estar perfectamente documentados, para lo cual es necesario elaborar una Orden de Fabricación por lote.

Al elaborar la orden de fabricación se debe considerar el tamaño de lote requerido, la cantidad solicitada, el exceso por rendimiento teórico, muestras de retención, muestras para estabilidad y la cantidad necesaria para efectuar las pruebas que establezca la norma de calidad de cada producto.

La orden de fabricación contiene los siguientes datos:

PRODUCTO. Nombre del producto a elaborar indicando principio activo, concentración y forma farmacéutica.

Nota: Cuando se trate del acondicionamiento del estudio, se indica el nombre del estudio clínico al cual va destinado el material clínico.

No. LOTE. Seriación del número de lote, en base a una bitácora establecida.

ORDEN. Número consecutivo de requisición de material para investigación clínica.

CANTIDAD. Cantidad total a fabricar del lote a granel, considerando un exceso para muestras de retención del estudio cuando se trate de productos elaborados en otros laboratorios; cuando se trate del acondicionamiento final del estudio, se escribe el número de pacientes para el cual va a ser destinado dicho estudio.

No. ESTUDIO. Número de estudio clínico para el cual se destina el material clínico elaborado.

CLAVE Y No. ANALISIS.

NOMBRE DEL SOLICITANTE. Nombre del médico que solicita el material clínico.

ENVIAR A. Nombre del médico o lugar a donde se mandará el estudio clínico al final de su elaboración.

FECHA DE APROBADO.

CANTIDAD SOLICITADA. Cantidad solicitada por el médico responsable, indicando el número de pacientes para los cuales va destinado el estudio clínico cuando se trate del acondicionamiento final del material clínico.

REFERENCIA. Se indica el documento de referencia en el cual se basó el procedimiento de fabricación del producto o granel elaborado.

PROYECTO. Número de proyecto de investigación.

OBSERVACIONES. Cualquier comentario adicional para la fabricación del producto.

I. FORMULA. Componentes de la formulación, incluyendo el número de código de la materia prima, número de lote utilizado, cantidad por unidad y cantidad por lote.

II. DESCRIPCION DEL EQUIPO. De seguridad y fabricación.

III. PESADAS. Pesado de las materias primas, asentando Peso Neto, Tara y Peso Total con doble verificación.

IV. PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA. Descripción en forma clara y desglosada del procedimiento para la elaboración del producto, numerando cada uno de los pasos en orden consecutivo.

V. RENDIMIENTO.

VI. ETIQUETAS. Se anexa muestra de las etiquetas que se van a utilizar para identificar los materiales clínicos, por paciente y por producto.

VII. EMPAQUE. Descripción del material de empaque para el acondicionamiento con las variaciones que sean necesarias.

VIII. CONCILIACION DE ETIQUETAS Y PRODUCTOS.

EMITIO. Nombre de la persona responsable de la elaboración de la Orden.

REVISO. Nombre de la persona que verifica la Orden.

APROBO. Nombre de la persona autorizada para aprobar una Orden.

Es importante al elaborar la orden de fabricación percatarse de qué tipo de estudio se trata ya sea abierto, ciego o doble ciego, si es un estudio ciego o doble ciego se aleatoriza la asignación del número de pacientes con el medicamento, utilizando una tabla de números aleatorios; el primer bloque de números aleatorios que se obtenga se asigna a un producto y por eliminación se obtienen los números de los pacientes que corresponden al otro producto. La aleatorización de los pacientes por reemplazo se efectúa en un bloque por separado, de tal manera que se obtenga el mismo número de pacientes de reemplazo en cada grupo.

Antes de iniciar la manufactura o acondicionamiento el responsable debe verificar que las áreas, equipos auxiliares y los equipos mayores se encuentren limpios, aprobados e identificados. El área de trabajo debe estar libre de materiales, documentada e identificada. La liberación de un área, para la fabricación o acondicionamiento debe ser supervisada con el visto bueno de un inspector de Aseguramiento de Calidad, así como la verificación de pesos de las materias primas, todos los pasos críticos durante el proceso y las gráficas de control de peso, dureza, volúmenes de llenado, etc.

Cuando se finaliza la manufactura o acondicionamiento se preparan las muestras para estabilidad, muestras de retención y se hace la conciliación de materiales.

NOTA: Todos los materiales clínicos deben mantenerse en estabilidad mientras dura el desarrollo del estudio clínico.

En la figura 8, se observa el diseño de una orden de fabricación para la elaboración de un material clínico.

MATERIAL CLINICO
ORDEN DE FABRICACION
INVESTIGACION Y DESARROLLO

PRODUCTO	LOTE	
	ORDEN	CANTIDAD
ESTUDIO No.	CLAVE	
SOLICITADO POR.	ANALISIS No.	
ENVIAR A.	FECHA DE APROBADO	
CANTIDAD SOLICITADA	PROYECTO	
REFERENCIA		
OBSERVACIONES		
I. FORMULA		
LOTE	MATERIA PRIMA	CANTIDAD POR UNIDAD LOTE
II. DESCRIPCION DEL EQUIPO		
A. SEGURIDAD		
B. FABRICACION		
EMITO FIRMA FECHA	REVISO FIRMA FECHA	APROBO FIRMA FECHA

PRODUCTO	LOTE	
	OPERADOR	SUPERVISOR
III. PESADAS		
MATERIA PRIMA		
PESO NETO	_____	
TARA	_____	
PESO TOTAL	_____	_____
Yo. Br. ASEGURAMIENTO DE CALIDAD	_____	_____
IV. PROCEDIMIENTO		
PASO 1	_____	_____
PASO 2	_____	_____
V. CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO FINAL		
VI. RENDIMIENTO		
VII. ETIQUETADO		
VIII. EMPAQUE		
EMITO FIRMA FECHA	REVISO FIRMA FECHA	APROBO FIRMA FECHA

ORDEN DE FABRICACION
FIGURA No. 8

5.7 ELABORACION DE ETIQUETAS Y ACONDICIONAMIENTO

Antes de elaborar las etiquetas es recomendable que el material de impresión se examine para la identificación y conformidad de las especificaciones de etiquetado, y ejercer un estricto control durante su emisión. Es importante que el tipo de entintado que vaya a emplearse sea diferente para cada producto, el tamaño y/o color el cual varía dependiendo del empaque, considerando la dosis, vía de administración, usos, color, número de pacientes y el número de etiquetas auxiliares (15); además hay que tener presente que se debe ejercer un control estricto durante la elaboración así como un examen cuidadoso y cuantificación, llevar un control del procedimiento, almacenar una cantidad como retención y destruir el exceso de etiquetas emitidas.

La información que contienen las etiquetas varía, dependiendo del tipo de estudio que vaya a realizarse; para un estudio abierto la información esencial es:

- | | |
|---|-----------------------------|
| - Nombre del fármaco | - Potencia |
| - No. de lote | - Composición cuantitativa |
| - No. estudio | - No. paciente |
| - Forma farmacéutica | - Fecha de caducidad |
| - Usos | - Condiciones de almacenaje |
| - Precauciones | - Contenido |
| - Nombre del fabricante
o distribuidor | |

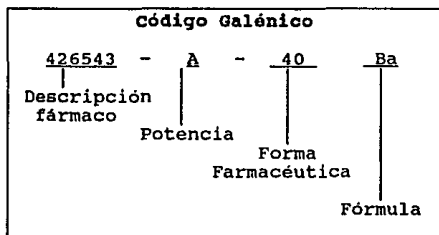
Cuando se trata de un estudio doble ciego debe omitirse el nombre del fármaco, potencia, composición, indicando por lo general:

- | | |
|-------------------------|-------------------------|
| - No. estudio | - Fecha caducidad |
| - Vía de administración | - Nombre del fabricante |
| - No. paciente | |

Para llevar a cabo la codificación de etiquetas pueden emplearse diferentes tipos de sistemas (16), a continuación se muestran dos sistemas de codificación:

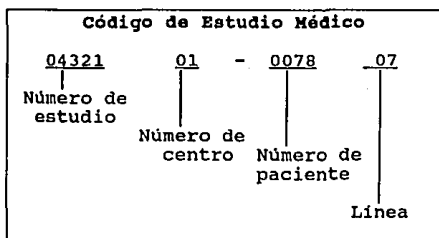
1. Código Galénico.

El código Galénico consta de un grupo de dígitos, el primer grupo de izquierda a derecha nos indica la descripción del fármaco, el segundo grupo la potencia, el tercer grupo la forma farmacéutica y el último grupo la fórmula.



2. Código de Estudio Médico

Constituido por trece dígitos agrupados, el primer grupo nos indica el número de estudio, el segundo el centro de atención donde se desarrolla el estudio, el tercero el número de paciente y el último la línea a la cual pertenece el medicamento



NOTA: Para la codificación se recomienda usar sólo el sistema numérico.

Las etiquetas se pueden generar por varios métodos: manual, semimanual, impresión o por un sistema computarizado (17).

A. Manual.

Se pueden diseñar las etiquetas de esta forma utilizando un bolígrafo, de tal manera que la escritura sea legible empleando cinta adhesiva y papel. Aunque es un método fácil llega a presentar problemas de tiempo, reproducibilidad y caligrafía.

El empleo de una máquina de escribir es una alternativa para solucionar los problemas, ya que se incrementa la cantidad de etiquetas que podemos obtener en un tiempo determinado además de que los problemas de caligrafía se eliminan. Actualmente es un método obsoleto.

B. Semimanual.

Es un método en el cual se emplean etiquetas semi-impresas con el código del paciente, el cual se aplica mediante estampas autoadheribles, por lo general se emplean cuando se llevan a cabo estudios clínicos moderadamente pequeños, aunque también resultan excelentes para estudios abiertos, además de que puede limitarse la emisión y restringir el contenido.

Para emitir las etiquetas se prepara una impresión estándar, procurando dejar un espacio en donde se marca el código del paciente. La reproducción total y el tiempo generado en cortar etiquetas es bueno, el único problema que puede presentarse es al hacer que el número de código coincida en el mismo lugar para todos los casos; es importante esta observación cuando se trata de estudios con dos o más códigos, sin embargo la generación de etiquetas usando este método requiere más atención.

C. Impresión.

Las etiquetas clínicas incluyendo todos los números de código de los pacientes requeridos para un estudio, se preparan y se colocan en un plato de impresión.

Se verifica que el plato contenga los códigos correctamente y si es necesario se realizan los cambios que se crean convenientes, posteriormente se imprimen aplicando cierta presión al plato. Una de las ventajas que nos ofrece el método es que se pueden emplear velocidades altas y/o medio mecánico e incluso puede corregirse una falla electrónicamente.

Cuando se requiere un procedimiento adicional que puede incluir:

- La impresión adicional por color.
- La aplicación de un corte que se borra para estudios doble ciego, además de realizar una prueba de opacidad para aleatorizar la impresión que asegure el área, teniendo una intensidad apropiada.
- La perforación puntiaguda en la impresión de etiquetas para estudios ciegos y doble ciego.
- Una impresión de los números de los pacientes.

es necesario tomar algunas precauciones que deben mantenerse durante la producción.

La preparación de los platos de impresión resulta costosa y como cada cambio en el código de un paciente requiere un cambio de la etiqueta el costo se va incrementando, además de que provoca un retraso significativo de tiempo. La impresión es un método ventajoso para estudios donde se requieren grandes cantidades de etiquetas, siendo rápido, productivo y reproducible.

D. Computarizados.

La emisión de etiquetas se crea en un monitor de video y se va almacenado dentro de la unidad de memoria del sistema de cómputo empleado, cuando se requiere emitir nuevas etiquetas se toman como referencia las que se encuentran en la memoria y se hacen las modificaciones necesarias, de esta forma pueden generarse grandes cantidades de etiquetas. Existen varios tipos de impresoras que proporcionan un uso óptimo, la elección de ellas depende de las exigencias y necesidades que se tengan para el desarrollo de un determinado estudio.

Los métodos computarizados no son tan simples pero resultan muy efectivos además de ser seguros y eficientes. Al emitir una cantidad suficiente de etiquetas para el estudio, el supervisor verifica que la información coincida con lo especificado, para aprobarlas e iniciar el acondicionamiento.

El acondicionamiento del Material Clínico se realiza siguiendo las instrucciones dadas y con los materiales especificados en la orden de acondicionamiento, la cual debe estar dentro de normas de calidad establecidas (o bajo especificaciones internas) y aprobada por el personal autorizado. Cuando se presente cualquier desviación del proceso se documenta y justifica en la orden, los materiales que se vayan a emplear deben mantenerse identificados y separados a lo largo del proceso con el fin de prevenir mezclas y confusión. Es necesario que antes de iniciar la operación de acondicionamiento el operador comprenda cada uno de los pasos, si hay alguna duda o es necesario aclarar algún punto, se debe comentar con el supervisor.

Toda operación de acondicionamiento se efectúa en un área separada para evitar mezclas y contaminación, cuando se trate de presentaciones con la misma apariencia, se extremen las precauciones y nunca deben trabajarse en forma simultánea en áreas comunes, a menos de que estén físicamente separadas, especialmente cuando se emplean tablas de aleatorización; posteriormente el supervisor comprueba que tanto el llenado como el etiquetado esté de acuerdo con el estudio. En los pasos que se consideren críticos se solicita el visto bueno (Vo Bo) de Aseguramiento de Calidad.

Al finalizar el acondicionamiento se muestrea el Material Clínico para aprobación por Control de Calidad y se reemplazan los pacientes faltantes, se guardan muestras de retención perfectamente identificadas en un área segura que mantenga las condiciones de estabilidad, por último se hace la conciliación de materiales y etiquetas.

NOTA: El material remanente que se encuentre impreso y codificado se destruye.

5.8 DISTRIBUCION Y CONTROL DE MEDICAMENTOS

Al terminar de fabricar y acondicionar el material clínico, se recopila y verifica que esté completa la documentación para enviarlo a la Coordinación de Investigación Clínica y a su vez transferirlo al lugar donde se va a llevar a cabo el estudio clínico.

El Investigador Clínico revisa y distribuye el medicamento de acuerdo a lo establecido en el protocolo, además se lleva un registro que se va completando cada vez que se entrega y recupera el medicamento. Al término del estudio se regresa al fabricante todo el material clínico que no se haya utilizado acompañado de una copia del registro antes mencionado.

5.9 ESTABILIDAD

Para realizar los estudios de estabilidad, es necesario establecer por escrito un programa que esté diseñado de tal forma que garantice que las características del producto permanecen inalterables durante el tiempo estimado de uso del producto.

Los estudios de estabilidad se realizan con diversos fines lo cual depende de la fase del estudio clínico de que se trate, es decir, en los estudios clínicos de fase I y II se evalúa la estabilidad de la formulación recopilando datos suficientes que demuestren que los componentes no se degradan por lo menos durante el tiempo que dura la investigación, además de proporcionar información adicional para desarrollar una formulación final. En los estudios de fase III y IV se realizan las pruebas en la formulación final para verificar que no existe ninguna alteración, para establecer el periodo de caducidad y estudiar los productos de degradación cuando se lleguen a presentar (18).

Los programas de estabilidad incluyen:

1. Tamaño de muestra e intervalos de prueba basados en criterios estadísticos para cada examinación atribuible.
2. Condiciones de almacenamiento.
3. Pruebas del fármaco en diferentes empaques.
4. Métodos de prueba seguros y específicos.

Es importante mencionar que los estudios pueden acelerarse cuando se toman en cuenta la información básica de estabilidad de fármacos, componentes y sistemas de empaque, ya que es posible proporcionar datos de expiración tentativos.

Las pruebas de estabilidad varían dependiendo del tipo y características del producto; en general se montan estabilidades a temperatura ambiente y a 37°C lo cual debe especificarse en la orden de fabricación. En algunas ocasiones se abarcan periodos de 12 a 24 meses, aunque también se montan muestras a 5°C que sirven como control.

Existen varios casos a considerar:

- a) Si un producto es rechazado, se cancela el programa de estabilidad y se solicita al médico responsable del estudio la devolución del producto para su destrucción.
- b) Cuando el médico responsable informa la fecha de término de uso del material clínico, se notifica a la jefatura de estabilidad para la cancelación del programa.
- c) Si se cancela el estudio y el material clínico no se ha utilizado se regresa y se destruye, además de notificar a estabilidad para la cancelación del programa.

- d) Cuando el programa de estabilidad termina y no se recibe fecha de término del material, se solicita la devolución del producto.

5.10 DOCUMENTACION Y REGISTROS

Para cada lote fabricado de material clínico, la siguiente información debe documentarse y archiversse en el sobre maestro correspondiente.

A. Solicitud de material clínico.

La solicitud de material clínico que indica los siguientes datos, una vez que el material se encuentre terminado y aprobado:

1. Nombre oficial del fármaco
2. Número de lote
3. Forma de dosificación y potencia
4. Fórmula cuantitativa
5. Cantidad preparada y cantidad enviada
6. Fecha de terminación
7. Clave y número de análisis

B. Ficha de análisis del producto aprobado.

C. Programa de estabilidad.

D. Orden de fabricación.

1. Nombre del activo
2. Concentración
3. Número de lote
4. Fórmula cuantitativa
5. Cantidad preparada, rendimiento final y cantidad enviada
6. Especificaciones de empaque

7. Fechas de preparación y acondicionamiento con firma del operador
8. Muestra de las etiquetas

E. Claves de aleatorización de estudios doble ciego.

Las claves de aleatorización deben estar con firma de la persona que la elaboró, además de la firma del supervisor que verificó que el material esté de acuerdo con las claves.

F. Hojas de conciliación de producto y etiquetas.

G. Documento de entrega del material clínico.

En el diagrama de flujo de la figura 9 se muestra la secuencia para la elaboración de un material clínico, desde la recepción de la solicitud hasta el envío del material clínico al solicitante.

DIAGRAMA DE FLUJO PARA LA ELABORACION DE UN MATERIAL CLINICO

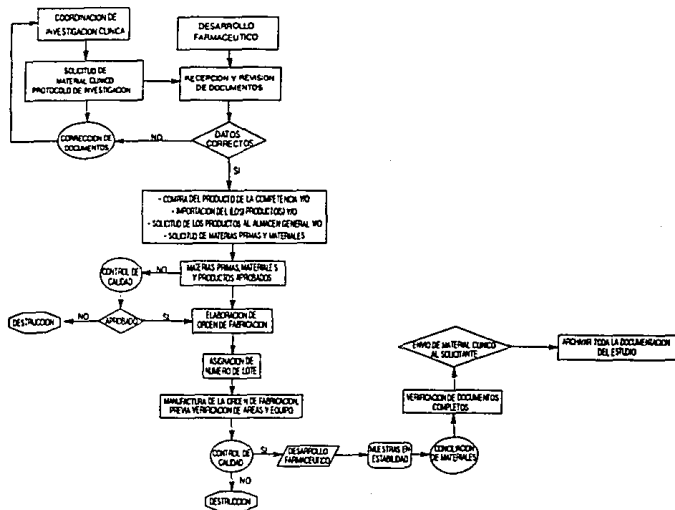


FIGURA No. 9

6. ESTUDIOS CLINICOS

(EXPERIMENTAL)

6. ESTUDIOS CLINICOS (EXPERIMENTAL).

Se realizaron dos tipos de estudios clínicos, en cada uno de ellos se seleccionó el diseño de estudio en base a la fase de desarrollo del medicamento bajo investigación.

6.1. COMPARACION DE LA EFICACIA DE NICARDIPINA Y NIFEDIPINA EN EL TRATAMIENTO DE HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL.

1. INTRODUCCION

El Clorhidrato de Nicardipina es un fármaco antagonista del calcio; derivado de la 1,4 dihidropiridina empleado en el tratamiento de hipertensión arterial y angina de pecho, actúa disminuyendo significativamente la resistencia vascular sistémica.

En pacientes hipertensos la Nicardipina reduce la presión arterial en reposo y durante el ejercicio isométrico y dinámico, en pacientes normotensos, puede presentarse una leve disminución en la presión arterial diastólica y sistólica que acompañen la caída en la resistencia periférica.

En nuestro país se cuenta con varios fármacos calcio-antagonistas, sin embargo la nicardipina es el que más se emplea debido a la cantidad de estudios clínicos que se han realizado.

2. OBJETIVOS

A Comparar la eficacia antihipertensiva de Nicardipina contra Nifedipina en pacientes con hipertensión arterial esencial.

- B Comparar los efectos en la presión sanguínea, ritmo cardiaco y perfil de efectos adversos en pacientes con hipertensión esencial.

3. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Se realiza un estudio fase IV, doble ciego al azar siguiendo un diseño paralelo.

4. SELECCION DEL PACIENTE

Se seleccionan 36 pacientes (30 para el estudio y 6 de reemplazo) con hipertensión arterial esencial sexo masculino, de consulta externa, basándose en el criterio que a continuación se muestra.

Inclusión:

- A) Pacientes con hipertensión arterial con presión arterial diastólica entre 100 y 115 mmHg (*), en la tercera semana sin medicación antihipertensiva.
- B) Pacientes cuya edad oscile entre 30 y 75 años.

Exclusión:

- A) Pacientes con insuficiencia y/o con historia previa de infarto al miocardio en los últimos seis meses o con trastornos cerebrovasculares en los dos meses previos al inicio del estudio.
- B) Diabetes Mellitus no controlada, con afecciones renales, hepáticas, tiroideas, hematológicas.
- C) Pacientes con bloqueo aurículo-ventricular de importancia o con trastornos de la conducción.

(*) El intervalo de presión diastólica fue establecido de acuerdo a un estudio simple ciego (19) previamente realizado con un control de placebo por un periodo base de dos semanas.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación. Cada paciente recibió una información amplia acerca del estudio, proporcionando cada uno su consentimiento por escrito.

5. VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIS

Con los 36 pacientes seleccionados, se forman dos grupos de 15 pacientes al azar más 3 pacientes de reemplazo en cada uno de ellos. En la figura No 10 se muestra el programa de administración para cada uno de los medicamentos, se administra una cápsula de Nicardipina 30 mg tres veces al día, una cápsula de Nifedipina 10 mg tres veces al día y una cápsula de placebo tres veces al día vía oral.

El estudio tiene una duración de ocho semanas, durante las dos primeras semanas se administra el placebo, ya que se considera un período de lavado (línea base). Al iniciar el tratamiento, cada medicamento activo se administra de acuerdo a una tabla de aleatorización de la siguiente forma:

Medicamento	Nicardipina	Nifedipina
F.F.(*)	Cápsula	Cápsula
Concentración	30 mg	30 mg
Grupo	A	B
Dosis	3 veces al día	3 veces al día

(*) Forma farmacéutica

6. FABRICACION Y ACONDICIONAMIENTO

La fabricación del material para el estudio se realiza en tres etapas, que comprenden la preparación de los activos y el placebo, para lo cual se elabora un orden de fabricación por separado para cada uno de ellos.

FIGURA No. 10 PROGRAMA DE ADMINISTRACION DE NICARDIPINA Y NIFEDIPINA

GRUPO	NUM DE PACIENTES	CONCENTRACION	DOSIS	SEMANA				
				0	2	4	6	8
<i>A</i>	15	30 MG	3 VECES AL DIA	P*	NC	NC	NC**	
<i>B</i>	15	10 MG	3 VECES AL DIA	P*	NF	NF	NF*/	

* Placebo

**Nicardipina

*/Nifedipina

Como se trata de un estudio doble ciego es necesario que los productos presenten la misma apariencia física, sin poder diferenciar uno de otro, por lo que se utilizó una cápsula de mayor tamaño para hacer ciego el estudio.

Antes de iniciar la fabricación, el supervisor verifica que:

- las áreas y equipos con los que se van a trabajar se encuentren perfectamente limpios y etiquetados.
- la materia prima y materiales se encuentren identificados y en la cantidad solicitada.
- el personal cuente con el equipo de seguridad necesario.

A. Nicardipina

Se prepara un lote de Nicardipina 30 mg cápsulas a granel en cantidad suficiente para el estudio y se coloca cada cápsula dentro de una cápsula del número cero. Se acondiciona en frascos de polietileno blanco, colocando 21 cápsulas por frasco, un inserto de hule espuma y se tapan. Se guardan en una bolsa de polietileno perfectamente etiquetada y se almacenan en un área segura.

B. Placebo de Nicardipina

El supervisor verifica que tanto el área y el equipo estén limpios e identificados; se prepara un lote de placebo 30 mg polvo y se encapsula empleando las cápsulas del número cero, de las mismas características de las cápsulas utilizadas para Nicardipina, al finalizar se limpian perfectamente con un paño limpio para retirar los residuos de polvo. En frascos de polietileno blanco se colocan 42 cápsulas con placebo por frasco, se añade el inserto y se tapan. Se guardan en una bolsa de polietileno previamente identificada y se almacenan en un área segura.

C. NIFEDIPINA

Se compran cápsulas de Nifedipina 10 mg (medicamento de la competencia, contra el cual se desea comparar); se identifican y se procede a desacondicionarlas en un área limpia, verificando que el personal cuente con el equipo de seguridad necesario. El desacondicionado procede de la siguiente forma:

- a) Se sacan los blisters con las cápsulas de su caja original y se van guardando en una bolsa de polietileno identificada, las cajas del producto se van destruyendo.
- b) Las cápsulas de Nifedipina se sacan del blister y se colocan en una bolsa de polietileno previamente identificadas.

Se encapsula el producto del inciso (b), empleando las cápsulas del número cero, al terminar se colocan en frascos de polietileno blanco, 21 cápsulas por frasco, se añade el inserto de hule espuma y se tapan. Se guardan en una bolsa de polietileno identificada y se almacenan en un área limpia.

Al finalizar la fabricación, se aleatoriza la asignación del número de pacientes con el medicamento mediante una tabla de números aleatorios por tratarse de un estudio doble ciego, el primer bloque de números aleatorios que se obtiene, se asigna a Nicardipina y por eliminación se obtienen los números de los pacientes que corresponden a Nifedipina.

Nicardipina	Nifedipina
5, 6, 7, 8, 9,11,	1, 2, 3, 4,10,13,
12,17,18,20,21,23,	14,15,16,19,22,24,
25,26,28,32,33,35.	27,29,30,31,34,36.

Se emite una cantidad suficiente de etiquetas con los siguientes datos: Estudio, número de paciente, semana y lote.

MEX/C2301/2
PACIENTE No.3
SEMANA "X"
LOTE XLP 321

- a) Se etiquetan 36 frascos con placebo (B), empleando el formato que indica "SEMANA -2 ", se acomodan dentro del área en un lugar apartado.

MEX/C2301/2
PACIENTE No.3
SEMANA "-2"
LOTE XLP 321

- b) Se etiquetan un total de 36 frascos con Nicardipina (A), con el formato que indica "SEMANA 0", de acuerdo a la tabla de aleatorización antes mencionada.

MEX/C2301/2
PACIENTE No.3
SEMANA "0"
LOTE XLP 321

- c) De la misma forma que en el paso anterior se etiquetan 72 frascos con Nicardipina, 36 con el formato de la etiqueta que indica "SEMANA 2" y los 36 frascos restantes con la etiqueta que indica "SEMANA 4".

MEX/C2301/2
PACIENTE No.3
SEMANA "2"
LOTE XLP 321

MEX/C2301/2
PACIENTE No.3
SEMANA "4"
LOTE XLP 321

- d) A los frascos que contienen Nifedipina se etiquetan de la misma forma descrita en los pasos (b) y (c) empleando la tabla de aleatorización.

NOTA: El supervisor verifica que el etiquetado del principio activo y placebo, coincida con la tabla de aleatorización.

- e) En una bolsa de polietileno de tamaño adecuado se colocan los frascos correspondientes a un mismo paciente, se sella y se etiqueta, hasta completar las 36 bolsas. Verificando que cada bolsa contenga siete frascos.

MEX/C2301/2
PACIENTE No.3
LOTE XLP 321

- f) Se guardan muestras de retención perfectamente etiquetadas, se montan muestras en estabilidad y se realiza la conciliación de materiales y etiquetas.
- g) En una caja de cartón corrugado de tamaño adecuado se colocan las 36 bolsas anteriores y se identifica.
- h) Se recopila toda la documentación del estudio y se archiva en un sobre maestro.
- i) El material se envía a la Coordinación de Investigación Clínica para que posteriormente se traslade al lugar donde se desarrollará el estudio (Instituto Nacional de Cardiología "IGNACIO CHAVEZ"), para su distribución.

7. RESULTADOS.

Se incluyeron 30 pacientes con hipertensión arterial esencial divididos en dos grupos. En el primer grupo se incluyeron a 13 pacientes tratados con Nifedipina (cápsulas 10 mg), el segundo grupo incluye a 17 pacientes tratados con Clorhidrato de Nicardipina (cápsulas 30 mg).

Los pacientes 15, 20 y 29 del grupo I, se retiraron del estudio por presentar cefalea intensa e insoportable, en los tres primeros casos se aplicó analgésico continuo y se descontinuó el tratamiento con lo cual desapareció el síntoma. Tomando en cuenta estas deserciones el grupo I quedó integrado por 10 pacientes. Para cada uno de los pacientes incluidos en el estudio se registraron los siguientes datos:

Información	Visita	1	2	3	4	5
	Semana	-2	0	2	4	6
Historia Clínica		X				
Evaluación Física		X				
Presión Arterial		X	X	X	X	X
Electrocardiograma		X		X		
Evaluación Laboratorio			X		X	
Efectos Secundarios				X	X	
Valoración de Resultados (Global)			X			
Valoración de Efectos Secundarios (Global)					X	

En la figura 11, se muestra la información recopilada para la Historia Clínica.

OBS.	CASO	TRATAMIENTO	EDAD	SEXO	RAZA	FUMADOR	CONS. DIARIO CIGARRILLOS	ALERGIAS	DIETA HIPOSODICA
1	1	NICARDIPINA	51	MASC	MESTIZO	SI	8	NO	NO
2	2	NICARDIPINA	45	MASC	MESTIZO	NO	0	NO	SI
3	3	NIFEDIPINA	49	FEM	MESTIZO	SI	15	SI	NO
4	4	NIFEDIPINA	39	MASC	CAUCASICO	SI	30	NO	SI
5	5	NICARDIPINA	67	FEM	CAUCASICO	NO	0	NO	NO
6	6	NICARDIPINA	60	FEM	CAUCASICO	SI	2	NO	NO
7	7	NIFEDIPINA	71	FEM	MESTIZO	NO	0	NO	NO
8	8	NICARDIPINA	58	FEM	CAUCASICO	SI	2	NO	NO
9	9	NIFEDIPINA	52	MASC	MESTIZO	SI	10	NO	NO
10	10	NIFEDIPINA	46	FEM	MESTIZO	SI	15	SI	NO
11	11	NIFEDIPINA	44	FEM	MESTIZO	NO	0	NO	SI
12	12	NICARDIPINA	59	MASC	CAUCASICO	SI	20	NO	SI
13	13	NIFEDIPINA	41	MASC	CAUCASICO	SI	5	NO	NO
14	14	NIFEDIPINA	37	MASC	MESTIZO	NO	0	NO	NO
15	16	NICARDIPINA	67	MASC	CAUCASICO	NO	0	NO	SI
16	17	NICARDIPINA	51	FEM	CAUCASICO	NO	0	NO	NO
17	16	NIFEDIPINA	41	MASC	CAUCASICO	SI	20	NO	NO
18	19	NICARDIPINA	40	MASC	MESTIZO	NO	0	NO	NO
19	21	NICARDIPINA	34	MASC	MESTIZO	NO	0	NO	NO
20	22	NICARDIPINA	30	FEM	CAUCASICO	SI	20	SI	NO
21	23	NICARDIPINA	41	FEM	MESTIZO	NO	0	NO	SI
22	24	NICARDIPINA	59	MASC	CAUCASICO	NO	0	NO	SI
23	25	NICARDIPINA	34	FEM	CAUCASICO	SI	10	NO	NO
24	26	NICARDIPINA	40	FEM	MESTIZO	NO	0	SI	SI
25	27	NICARDIPINA	43	MASC	CAUCASICO	SI	20	NO	NO
26	28	NICARDIPINA	35	FEM	CAUCASICO	NO	0	NO	NO
27	30	NIFEDIPINA	61	FEM	CAUCASICO	SI	30	NO	SI

FIGURA No. 11 DATOS DE HISTORIA CLINICA

El análisis estadístico de los datos se realiza empleando la Prueba de Hipótesis ("t" de Student y Prueba de Fisher), Desviación Estándar, Media, Error Estándar, Cálculo de porcentajes y estimación de valores máximos y valores mínimos.

A) Verificación de la comparabilidad de los grupos tratados (Pruebas de Hipótesis).

En las figuras 12 y 13 respectivamente, se muestran los promedios (o porcentajes) para cada uno de los grupos tratados y para el grupo global de 27 pacientes de los parámetros incluidos en la Historia Clínica, Evolución Clínica y Presión Arterial, registrados en la semana -2 (etapa de lavado), así como las determinaciones de laboratorio en la semana 0.

En la última columna de cada una de las figuras se presenta el nivel de significancia observado, el cual corresponde a la comparación entre grupos de cada una de las variables consideradas.

La comparación de los porcentajes se realiza mediante la prueba exacta de Fisher y la comparación de los promedios mediante la prueba de "t" de Student para la comparación de muestras independientes.

En los resultados que se observan en las figuras anteriores, no se encuentran diferencias significativas entre grupos con respecto al valor de tablas ($t= 1.7056$ y $F=2.27$) con un 95% de confianza, por lo cual se puede considerar que los grupos de pacientes son muy similares con respecto a las variables consideradas.

VARIABLE		NICARDIPINA 17 PAC (%)	NIFEDIPINA 10 PAC (%)	TOTAL 27 PAC (%)	NIVEL DE SIGNIFICANCIA
HISTORIA CLINICA					
SEXO	MASC	29.63	18.52	48.15	1
	FEM	33.33	18.52	51.85	
RAZA	MESTIZO	22.22	22.22	44.44	0.257
	CAUCASICO	40.74	14.81	55.56	
FUMADOR	SI	25.93	25.93	51.85	0.236
	NO	37.04	11.11	48.15	
DIETA HIPOSOOICA	SI	22.22	11.11	33.33	1
	NO	40.74	25.93	66.67	
ALERGIAS	SI	7.41	7.41	14.81	0.613
	NO	55.56	29.63	85.19	
MED. HIPERTENSIVO	SI	37.04	25.93	62.96	0.692
	NO	25.93	11.11	37.04	
PADECIMIENTO ACTIVO	SI	25.93	3.7	29.63	0.19
	NO	37.04	33.33	70.37	
PROMEDIOS					
EDAD (AÑOS)		47.9 (12.0)	48.1 (10.7)	48 (11.4)	0.9617
CONSUMO DIARIO CIGARROS		11.4 (8.5)	17.9 (9.51)	13.7 (9.5)	0.1238
EVOL. (AÑOS)		4.0 (3.4)	4.8 (5.26)	4.3 (5.3)	0.6855
EVALUACION FISICA					
PIEL	NORMAL	62.96	37.04	100	1
OJOS, NARIZ	NORMAL	62.96	37.04	100	1
RITMO CARDIOVASCULAR	NORMAL	59.28	29.63	88.89	0.535
	ALTERADO	3.7	7.41	11.11	
PULMONES	NORMAL	62.96	37.04	100	1
ABDOMEN	NORMAL	62.96	37.04	100	1
EXTREMIDADES	NORMAL	55.56	37.04	92.59	0.518
	ALTERADA	7.41	0	7.41	
FONDO OJO	NORMAL	22.22	14.81	37.04	1
	ALTERADA	40.74	22.22	62.96	
CARDIOMEGALIA	PRESENTE	11.11	7.41	18.52	1
	AUSENTE	51.85	29.63	81.48	
SILUETA	NORMAL	48.15	33.33	81.48	0.621
	ALTERADA	14.81	3.7	18.52	
DIAGNOSTICO FINAL	NORMAL	48.15	29.63	77.78	1
	ALTERADA	14.81	7.41	22.22	
PRESION ARTERIAL					
PROMEDIOS					
PULSO	DE PIE	73 (10.0)	70 (9.0)	72	0.456
* P.A.S.	DE PIE	155 (10.6)	156 (12.1)	155	0.8403
** P.A.D.	DE PIE	104 (7.6)	100 (9.6)	103	0.2435
PULSO	RECOSTADO	71 (8.6)	69 (9.7)	70	0.6012
P.A.S.	RECOSTADO	154 (11.3)	152 (10.9)	153	0.6204
P.A.D.	RECOSTADO	102 (7.2)	101 (11.3)	102	0.6392
PESO (Kg)		74 (16.2)	68 (12.1)	72	0.3063
TALLA (cms)		167 (7.2)	170 (9.1)	168	0.5032

NOTA: Los valores que aparecen entre paréntesis corresponden a la desviación estándar.
* Presión arterial sistólica ** Presión arterial diastólica

**FIGURA No. 12 COMPARACION DE LOS DOS GRUPOS TRATADOS
CON RESPECTO A HISTORIA CLINICA, EVALUACION FISICA Y
PRESION ARTERIAL (SEMANA - 2)**

VARIABLE	NICARDIPINA		NIFEDIPINA		TOTAL	NIVEL DE SIGNIFIC.
	PROM.	DES.V. STD.	PROM.	DES.V. STD.		
HEMATOCRITO	48.71	3.37	50.2	4.15	49.26	0.3489
HEMOGLOBINA	15.59	1.32	15.85	1.67	15.69	0.6842
LEUCOCITOS	7.4	1.18	7.33	1.48	7.37	0.8999
NEUTROFILOS	66	5.97	60.3	8.78	63.89	0.0902
EN BANDA	0.76	1.35	1	0.82	0.85	0.5772
SEGMENTADOS	66.76	6.56	61.3	8.65	64.74	0.1047
EOSINOFILOS	0.53	0.82	1	1.15	0.7	0.2566
BASOFILOS	0.24	0.56	0.2	0.42	0.22	0.8546
LINFOCITOS	28.18	6.7	33.2	8.79	30.04	0.1394
MONOCITOS	4.41	4.02	4.3	5.9	4.37	0.9584
CTA. PLAQUETARIA	203.36	39.51	242.1	56.87	219.5	0.0829
FOSFORO	3.24	0.49	2.67	0.56	3.04	0.0222
CALCIO	8.64	0.48	8.33	0.62	8.52	0.2001
GLUCOSA	101.18	16.19	88.5	13.17	96.48	0.0373
CREATININA	1.09	0.25	1.12	0.33	1.1	0.8355
UROBILINOGENO	23.29	4.67	23.8	6.79	23.46	0.838
ACIDO URICO	5.52	1.41	5.34	1.68	5.46	0.7756
PROTEINAS TOTALES	7.52	0.35	7.19	0.58	7.4	0.119
ALBUMINA	4.18	0.32	3.86	0.58	4.06	0.1329
BILIRRUBINA	0.51	0.28	0.68	0.21	0.57	0.0979
* L. D. H.	137.67	27.38	133	36.17	135.8	0.7307
** T. G. O	31	7.74	27.7	5.58	29.78	0.2125
*** T. G. P	24.93	4.85	26.1	7.43	25.4	0.6079
FOSFATASA ACIDA	65.47	11.69	61.33	11.87	64.04	0.4104
SODIO	138.94	3.17	139.7	2.11	139.22	0.4633
POTASIO	4.33	0.28	4.34	0.42	4.33	0.9442
ORINA (MACRO)	0		0		0	1
ORINA (MICRO)	0		0		0	1

* Lactato Deshidrogenasa ** Transaminasa Glutámico Oxalacético
 *** Transaminasa Glutámico Pirúvico
 El nivel de significancia se obtuvo mediante T° de Student $t = \frac{x_1 - x_2}{s/\sqrt{n}}$
 para Hematocrito $t = 49.2593 - 49.0125 / (3.6752 / 27) = 0.3489$

FIGURA No. 13 COMPARACION DE LOS DOS GRUPOS TRATADOS CON RESPECTO A LA EVALUACION DE LABORATORIO (SEMANA 0)

B) Evaluaciones de Laboratorio.

Para cada una de las variables incluidas en el análisis de laboratorio, se efectuaron comparaciones entre la semana 0 y la semana 6, las cuales se llevaron a cabo por separado dentro de cada uno de los dos grupos tratados.

En las figuras 14, 15 y 16, se muestran los resultados de las pruebas de hipótesis.

En el análisis estadístico realizado, se observa que algunas variables evaluadas (figura 17), presentan diferencia significativa al comparar la semana 0 contra la semana 6.

C) Efectos Secundarios

La evaluación de los efectos secundarios se realiza mediante la prueba de Ji Cuadrada (figura 18), de donde 10 pacientes (77%) del grupo de Nifedipina y 7 pacientes (41%) del grupo de Nicardipina presentaron efectos secundarios, la diferencia es significativa ($p=0.05$) a favor de Nicardipina.

Los efectos adversos que causaron retiro durante el desarrollo del estudio, se muestran en la figura 19, tres pacientes del grupo de Nifedipina que presentaron cefalea intensa tuvieron que retirarse del estudio, nueve pacientes del grupo de Nicardipina y doce del grupo de Nifedipina reportaron reacciones adversas pero no fue necesario retirarlos del estudio.

VARIABLE	SEMANA 0					SEMANA 6				
	N	MIN	MAX	MEDIA	DESV STD	N	MIN	MAX	MEDIA	DESV STD
HEMATOCRITO	17	42	55	48.71	3.37	16	45	55	49.94	3.64
HEMOGLOBINA	17	13.7	18	15.59	1.32	16	14	17.5	15.49	0.97
LEUCOCITOS	17	5.5	9.6	7.4	1.18	16	6.2	9.1	7.3	0.68
NEUTROFILOS	17	55	75	66	5.97	13	55	78	69.08	6.64
EN BANDA	17	0	5	0.76	1.35	13	0	2	0.54	0.78
SEGMENTADOS	17	55	80	68.76	6.58	13	0	80	65.46	20.37
EOSINOFILOS	17	0	2	0.53	0.62	13	0	2	0.69	0.75
BASOFILOS	17	0	2	0.24	0.56	13	0	1	0.46	0.52
LINFOCITOS	17	19	44	28.18	6.7	13	13	34	22.46	6.62
MONOCITOS	17	0	11	4.41	4.02	13	0	12	6.69	3.79
CTA. PLAQUETARIA	14	185	315	203.36	39.51	12	175	278	210.25	28.57
FOSFORO	17	2.5	3.9	3.24	0.49	13	2.7	4.1	3.47	0.48
CALCIO	17	8	9.4	8.64	0.48	16	8	9.8	8.63	0.51
GLUCOSA	17	65	142	101.18	16.2	16	68	133	100.69	11.94
CREATININA	17	0.7	1.8	1.09	0.25	16	0.8	1.3	1.01	0.17
UROBILINOGENO	17	15	29	23.29	4.67	16	18	30	23.37	3.7
ACIDO URICO	17	3.8	8.4	5.52	1.41	16	3.8	7.8	5.37	1.31
PROTEINAS TOTALES	17	6.5	8	7.52	0.35	16	6.8	8.1	7.58	0.36
ALBUMINA	17	3.5	4.5	4.16	0.32	16	3.4	4.7	4.2	0.32
BILIRRUBINA	17	0.1	1.1	0.51	0.3	16	0.1	0.9	0.42	0.25
* L. D. H.	15	105	185	137.67	26.38	16	101	160	126.37	17.53
** T. G. O	17	15	40	31	7.74	16	17	35	28.44	6.12
*** T. G. P	15	18	35	24.93	4.85	16	12	30	22.87	6.64
FOSFATASA ACIDA	17	46	88	65.47	11.9	15	44	75	56.93	7.46
SODIO	17	132	144	138.94	3.17	15	137	144	140.63	2.03
POTASIO	17	3.9	4.8	4.33	0.28	15	3.9	5.1	4.33	0.38
ORINA (MACRO)	17	0	0	0	0	15	0	0	0	0
ORINA (MICRO)	17	0	0	0	0	15	0	0	0	0

* Lactato Deshidrogenasa **Transaminasa Glutámico Oxalacético
*** Transaminasa Glutámico Pirúvico

FIGURA No. 14 RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE
LABORATORIO PARA NICARDIPINA

VARIABLE	N	MIN	MAX	MEDIA	DESV STD	N	MIN	MAX	MEDIA	DESV STD
	SEMANA 0					SEMANA 6				
HEMATOCRITO	10	42	55	50.2	4.16	10	44	55	50.5	4.67
HEMOGLOBINA	10	14.1	19	15.85	1.67	10	13.9	19	15.99	1.58
LEUCOCITOS	10	5	9.6	7.33	1.48	10	6.1	9.2	7.56	0.99
NEUTROFILOS	10	50	78	60.3	8.78	8	60	75	68.5	4.54
EN BANDA	10	0	2	1	0.82	8	0	3	0.83	1.19
SEGMENTADOS	10	50	78	61.30	8.65	8	60	75	69.12	4.97
EOSINOFILOS	10	0	4	1	1.15	8	0	1	0.38	0.52
BASOFILOS	10	0	1	0.2	0.42	8	0	1	0.38	0.52
LINFOCITOS	10	20	46	33.2	8.79	8	15	35	25	7.31
MONOCITOS	10	0	15	4.3	5.91	8	0	11	5.12	3.98
CTA. PLAQUETARIA	10	160	335	242.1	56.87	8	160	290	216	35
FOSFORO	9	1.70	3.20	2.67	0.56	8	2.4	3.9	3.02	0.44
CALCIO	9	7.8	9.7	8.33	0.62	8	7.9	9.1	8.42	0.50
GLUCOSA	9	72	110	88.5	13.17	8	66	101	90.3	13.31
CREATININA	9	0.8	1.9	1.12	0.34	8	0.9	1.7	1.13	0.25
UROBILINOGENO	9	15	32	23.8	6.8	8	20	32	26.2	3.16
ACIDO URICO	9	2.3	8.8	5.34	1.69	8	3.1	7.4	5.55	1.27
PROTEINAS TOTALES	9	6.3	7.8	7.19	0.56	8	6.6	8.0	7.38	0.49
ALBUMINA	9	3.1	4.8	3.86	0.58	8	3.4	4.5	3.95	0.31
BILIRRUBINA	9	0.4	1.1	0.68	0.21	8	0.3	1	0.66	0.27
* L. D. H.	9	95	195	133	36.17	8	96	175	119.1	25.65
** T. G. O	9	20	38	27.7	5.58	8	15	38	28.9	6.94
*** T. G. P	9	17	35	26.1	7.43	8	14	30	20.5	5.17
FOSFATASA ACIDA	9	45	80	61.33	11.87	8	44	70	60	9.7
SODIO	9	138	144	139.7	2.11	8	138	144	140.2	1.99
POTASIO	9	3.8	4.9	4.34	0.42	8	4.1	4.6	4.25	0.14
ORINA (MACRO)	9	0	0	0	0	8	0	0	0	0
ORINA (MICRO)	9	0	0	0	0	8	0	0	0	0

* Lactato Deshidrogenasa ** Transaminasa Glutámico Oxalacético
 *** Transaminasa Glutámico Pirúvico

FIGURA No. 15 RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO PARA NIFEDIPINA

VARIABLE	N	MIN	MAX	MEDIA	DESV STD	N	MIN	MAX	MEDIA	DESV STD
	SEMANA 0					SEMANA 6				
HEMATOCRITO	27	42	55	49.26	3.68	26	44	55	50.15	3.99
HEMOGLOBINA	27	13.7	19	15.85	1.67	26	13.9	19	15.99	1.58
LEUCOCITOS	27	5	9.6	7.37	1.27	26	6.1	9.2	7.4	0.79
NEUTROFILOS	27	50	78	63.89	7.52	21	55	78	68.86	5.81
EN BANDA	27	0	5	0.85	1.17	21	0	3	0.57	0.93
SEGMENTADOS	27	50	80	64.74	7.72	21	0	80	66.86	16.15
EOSINOFILOS	27	0	4	0.7	0.87	21	0	2	0.57	0.68
BASOFILOS	27	0	2	0.22	0.51	21	0	1	0.43	0.51
LINFOCITOS	27	19	48	30.04	7.78	21	13	35	23.43	6.82
MONOCITOS	27	0	15	4.37	4.69	21	0	12	6.1	3.85
CTA. PLAQUETARIA	24	160	3.9	3.04	0.57	23	2.4	4.1	3.27	0.5
FOSFORO	26	1.7	9.7	8.52	0.55	26	7.9	9.8	8.55	0.51
CALCIO	27	7.8	142	96.48	16.13	26	66	133	96.69	13.26
GLUCOSA	27	85	1.9	1.10	0.28	26	0.6	1.7	1.05	0.2
CREATININA	27	0.7	32	23.46	5.43	26	18	32	24.46	3.71
UROBILINOGENO	27	15	32	23.48	5.43	26	16.	32	24.46	3.71
ACIDO URICO	27	2.3	8	7.4	0.46	26	6.6	8.1	7.49	0.42
PROTEINAS TOTALES	27	6.3	4.8	7.4	0.46	26	6.6	8.1	7.49	0.42
ALBUMINA	27	3.1	0.57	0.26	0.58	26	0.1	1	0.51	0.28
BILIRRUBINA	27	0.1	195	135.8	30.03	26	96	175	123.58	20.84
* L. D. H.	25	95	40	29.78	7.09	26	15	38	28.82	6.31
** T. G. O	27	15	35	25.4	5.89	26	12	30	21.96	6.12
*** T. G. P	25	17	88	64.04	11.82	26	44	75	58.16	8.37
FOSFATASA ACIDA	26	45	144	139.22	2.81	25	137	144	140.46	1.98
SODIO	27	132	144	139.7	2.11	26	138	144	140.2	1.99
POTASIO	27	3.8	4.9	4.34	0.42	26	4.1	4.6	4.25	0.14
ORINA (MACRO)	27	0	0	0	0	26	0	0	0	0
ORINA (MICRO)	27	0	0	0	0	26	0	0	0	0

* Lactato Deshidrogenasa ** Transaminasa Glutámico Oxalacético
*** Transaminasa Glutámico Pirúvico

FIGURA No. 16 RESULTADOS GLOBALES DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO PARA NIFEDIPINA NICARDIPINA (SEMANA 0 Y 6)

VARIABLE	SEMANA 0	SEMANA 6	NIVEL DE SIGNIFICANCIA
		NICARDIPINA	
LINFOCITOS	28.18	22.48	0.0467
MONOCITOS	4.41	6.89	0.0384
FOSFORO	3.24	3.47	0.0448
BILIRRUBINA	0.51	0.42	0.0276
FOSFATASA AC.	65.47	58.93	0.0075
		NIFEDIPINA	
NEUTROFILOS	60.30	68.5	0.0081
SEGMENTADOS	81.30	69.12	0.0412
EOSINOFILOS	1	0.38	0.0412
LINFOCITOS	33.20	25	0.038
PROTEINAS TOTALES	7.19	7.38	0.0381

FIGURA No. 17 COMPARACION DE LAS VARIABLES DE LABORATORIO, QUE SI REPORTARON DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ENTRE LAS SEMANAS 0 Y 6.

CASO	TRATAMIENTO	SEMANA	SINTOMA	SEVERIDAD	RELACIONADO AL MEDICAM.
3	NEFEDIPINA	2	EDEMA	LEVE	PROBAB. RELAC.
3	NEFEDIPINA	4	EDEMA	LEVE	PROBAB. RELAC.
3	NEFEDIPINA	4	CEFALEA	MODERADO	PROBAB. RELAC.
3	NEFEDIPINA	6	EDEMA	LEVE	PROBAB. RELAC.
4	NEFEDIPINA	4	CEFALEA	MODERADO	PROBAB. RELAC.
6	NICARDIPINA	2	MAREO	LEVE	PROBAB. RELAC.
7	NEFEDIPINA	2	NAUSEA	MODERADO	PROBAB. RELAC.
7	NEFEDIPINA	2	EDEMA	LEVE	PROBAB. RELAC.
7	NEFEDIPINA	4	EDEMA	MODERADO	PROBAB. RELAC.
8	NICARDIPINA	2	MAREO	LEVE	PROBAB. RELAC.
10	NEFEDIPINA	2	EDEMA	LEVE	PROBAB. RELAC.
10	NEFEDIPINA	4	EDEMA	LEVE	PROBAB. RELAC.
12	NICARDIPINA	2	EDEMA	MODERADO	PROBAB. RELAC.
12	NICARDIPINA	4	PALPITACION	MODERADO	PROBAB. RELAC.
12	NICARDIPINA	4	EDEMA	MODERADO	PROBAB. RELAC.
12	NICARDIPINA	6	EDEMA	LEVE	PROBAB. RELAC.
13	NEFEDIPINA	2	CEFALEA	LEVE	PROBAB. RELAC.
13	NEFEDIPINA	2	BOCHORNO	MODERADO	PROBAB. RELAC.
13	NEFEDIPINA	2	NAUSEA	LEVE	PROBAB. RELAC.
13	NEFEDIPINA	4	TAQUICARDIA	MODERADO	PROBAB. RELAC.
13	NEFEDIPINA	4	NAUSEA	LEVE	PROBAB. RELAC.
14	NEFEDIPINA	2	VERTIGO	MODERADO	NO RELAC.
15	NEFEDIPINA	2	CEFALEA	MODERADO	PROBAB. RELAC.
15	NEFEDIPINA	2	EDEMA	MODERADO	PROBAB. RELAC.
15	NEFEDIPINA	4	CEFALEA	SEVERA	PROBAB. RELAC.
15	NEFEDIPINA	4	EDEMA	MODERADO	PROBAB. RELAC.
20	NICARDIPINA	2	CEFALEA	SEVERA	PROBAB. RELAC.
22	NICARDIPINA	2	CEFALEA	MODERADO	PROBAB. RELAC.
22	NICARDIPINA	4	CEFALEA	LEVE	PROBAB. RELAC.
22	NICARDIPINA	4	NAUSEA	MODERADO	PROBAB. RELAC.
24	NICARDIPINA	4	ARTRITIS	SEVERO	NO RELAC.
27	NICARDIPINA	2	NAUSEA	LEVE	PROBAB. RELAC.
27	NICARDIPINA	6	MAREO	MODERADO	PROBAB. RELAC.
27	NICARDIPINA	6	EDEMA	MODERADO	PROBAB. RELAC.
28	NICARDIPINA	2	MAREO	LEVE	PROBAB. RELAC.
29	NIFEDIPINA	2	CEFALEA	MODERADO	PROBAB. RELAC.
29	NIFEDIPINA	2	EDEMA	MODERADO	PROBAB. RELAC.
29	NIFEDIPINA	4	CEFALEA	SEVERO	PROBAB. RELAC.
29	NIFEDIPINA	2	EDEMA	MODERADO	PROBAB. RELAC.
30	NIFEDIPINA	2	EDEMA	LEVE	PROBAB. RELAC.
30	NIFEDIPINA	4	EDEMA	LEVE	PROBAB. RELAC.
30	NIFEDIPINA	6	EDEMA	LEVE	PROBAB. RELAC.

FIGURA No. 18 REPORTE DE EFECTOS SECUNDARIOS

EFFECTOS ADVERSOS QUE CAUSAN RETIRO

<u>CARACTERISTICA</u>	<u>NUMERO DE PACIENTES</u>	
	<u>NICARDIPINA</u>	<u>NIFEDIPINA</u>
DOLOR DE CABEZA	1	3
MAREOS	4	0
NAUSEAS	2	2
RUBORIZACION	0	1
EDEMA	2	6

FIGURA No. 19

D) Comparación de la eficacia de los tratamientos.

La presión arterial se registró en cinco visitas: semana -2, 0, 2, 4 y 6. En cada una de ellas se midió el pulso, la presión arterial sistólica (P.A.S.) y la presión arterial diastólica (P.A.D.), tanto en posición supina (recostados) como de pie.

A cada uno de los parámetros involucrados, se le determinó por triplicado y se determinó el promedio para obtener una distribución gaussiana.

Para cada variable se efectuaron comparaciones entre grupos, entre visitas, entre perfiles de los grupos y entre parejas de visitas.

NOTA: La semana -2 no se incluye en las comparaciones, debido a que los tratamientos se empezaron a suministrar a partir de la semana 0 (segunda visita).

En la figura 20, se observa que la variable pulso reporta diferencia significativa entre grupos y entre los perfiles de los grupos. La presión arterial sistólica y diastólica no presenta diferencia significativa entre grupos ni entre perfiles (manteniéndose una presión arterial diastólica por abajo de 90 mmHg). El peso no presenta diferencia significativa en ninguna de las tres comparaciones observadas.

La comparación entre visitas en ambas posiciones (figura 21 y 22), presenta diferencias significativas en los cuatro casos ($p=0.001$).

Basándose en la eficacia y efectos secundarios, se evalúa la respuesta global en porcentaje sobre la eficacia antihipertensiva del medicamento, siguiendo una escala de resultados de la siguiente manera: excelente, muy buena, buena, regular o pobre. En la comparación entre dichos grupos (figura 23) no se encuentra diferencia significativa, mediante la prueba de ji cuadrada.

VARIABLE	NICARDIPINA SEMANA				NIFEDIPINA SEMANA				NIVEL DE SIGNIFICANCIA ENTRE		
	0	2	4	6	0	2	4	6	GRUPOS	PERFILES	SEMANAS
PULSO	74	77	79	76	77	88	88	88	0.0012	0.0544	0.0005
* P.A.S.	164	149	145	144	160	144	142	141	0.4745	0.7784	0.0001
** P.A.D.	107	93	89	88	106	93	90	90	0.8800	0.8335	0.0001
PULSO	78	82	81	78	80	93	93	92	0.0004	0.0012	0.0001
P.A.S.	164	149	145	144	161	145	144	141	0.6670	0.5924	0.0001
P.A.D.	108	93	88	87	108	91	89	89	0.9399	0.4742	0.0001
PESO	74	74	75	74	68	68	69	69	0.3583	0.1392	0.0619

* Presión Arterial Sistólica ** Presión Arterial Distólica

**FIGURA No. 20 COMPARACION DE CADA UNA DE LAS VARIABLES
CONSIDERADAS EN PRESION ARTERIAL: ENTRE GRUPOS, ENTRE PERFILES
Y ENTRE SEMANAS.**

PRESION SANGUINEA SISTOLICA

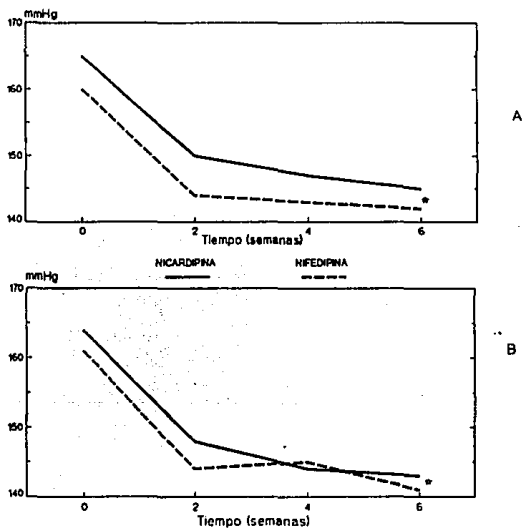


FIGURA No. 21

A - Pacientes recostados

B - Pacientes de pie

* $p = 0.001$ estadísticamente hay cambios significativos desde la línea base de 6 semanas en ambos grupos

PRESION SANGUINEA DIASTOLICA

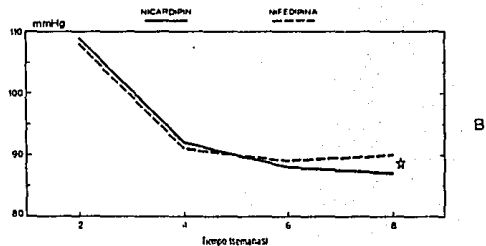
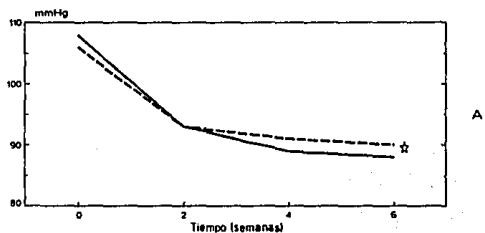


FIGURA No. 22

A - Pacients recostados

B - Pacientes de pie

☆ $p = 0.001$ estadísticamente hay cambios significativos desde la línea base de 6 semanas en ambos grupos

RESPUESTA	NICARDIPINA (%)	NIFEDIPINA (%)	TOTAL (%)
EXCELENTE	40.74	18.52	59.26
	11	5	16
MUY BUENA	3.7	3.7	7.4
	1	1	2
BUENA	11.11	11.11	22.22
	3	3	6
REGULAR	7.41	0	7.41
	2	0	2
POBRE	0	3.7	3.7
	0	1	1
TOTAL	79.98	47.03	100
No. PACIENTES	17	10	27

FIGURA No. 23 RESPUESTA GLOBAL ENTRE GRUPOS

En base a los resultados obtenidos, se establece que tanto nicardipina (30 mg tres veces al día) como nifedipina (10 mg tres veces al día) son efectivos en el tratamiento de presión arterial baja. Sin embargo, los efectos adversos que se presentan con nicardipina son escasos comparados con el grupo de nifedipina, lo cual puede atribuirse a que la nicardipina bloquea la descarga de norepinefrina para terminar en el nervio cardiaco simpático.

Cuando el estudio clínico finalizó, el medicamento no utilizado se regresó al investigador para la conciliación del producto con lo sobrante.

6.2 EVALUACION TERAPEUTICA DE GANCICLOVIR EN LAS INFECCIONES DE CITOMEGALOVIRUS (CMV) EN PACIENTES CON SIDA.

1. INTRODUCCION.

Actualmente las infecciones por citomegalovirus (CMV) son la causa más frecuente de enfermedad en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), con una importancia relevante debido a la gran cantidad de casos que se registran con características clínicas variadas presentes de acuerdo al tiempo de adquisición de la enfermedad. Estudios previos reportan que el 90% de las personas con SIDA desarrollan una infección activa positiva a CMV adquiriendo, durante el transcurso de la enfermedad, un alto riesgo a la pérdida de la vida o vista. Consiente de la problemática que se está viviendo, la Industria Farmacéutica ha desarrollado un nuevo medicamento de acción antiviral contra CMV conocido con el nombre de Ganciclovir.

Ganciclovir es un nucleósido acíclico análogo de la guanina, que inhibe la replicación de los virus de la familia del herpes, incluyendo al herpes simple 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2), virus de Epstein-Barr (EBV) y los producidos por varicela Zoster (VZV). La acción antiviral del medicamento se basa en la inhibición de la síntesis de DNA viral por dos mecanismos:

- a) Inhibición competitiva en el DNA-polimerasa viral, interfiriendo en la cadena de nucleósido 2'-deoxiguanina dentro del DNA.
- b) Incorporación directa de ganciclovir trifosfato con el DNA viral, subsecuentemente, suprime su desarrollo.

2. OBJETIVOS.

- A. Evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia de ganciclovir intravenosamente en pacientes que presenten SIDA
- B. Determinar si ganciclovir tiene efectos favorables en la evolución de la retinitis, neumonitis y colitis ulcerativa por CMV en pacientes con SIDA

3. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.

El estudio clínico desarrollado es fase III, abierto prospectivo, siguiendo un diseño longitudinal.

4. SELECCION DE PARTICIPANTES.

Se seleccionan 30 pacientes con SIDA hospitalizados por una infección severa con CMV, basándose en el criterio que a continuación se muestra.

Inclusión:

- A. Pacientes que presenten Retinitis, y que en el fondo ocular se observe dilatación, compatible con CMV.
- B. Pacientes con infección gastrointestinal, que presenten vómito, dolor gástrico, que desarrollen disofagia, signos y síntomas de colitis incluyendo diarrea persistente con el diagnóstico confirmado por biopsia.

Exclusión:

- A. Sujetos con infección ligera o moderada por CMV
- B. Aquellos pacientes que presenten granulocitopenia y trombocitopenia.
- C. Mujeres embarazadas así como también aquellas que presenten una prueba de embarazo positiva y/o madres lactantes.

Es conveniente mencionar que el protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética e investigación, además de que cada paciente fue informado ampliamente acerca del estudio proporcionando todos su consentimiento por escrito.

5. VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIS

El estudio se divide en dos etapas, la primera es un período de inducción por 14 días, administrando 5 mg/kg de peso de ganciclovir vía endovenosa dos veces al día, la segunda etapa es un período de mantenimiento y se administran 5 mg/kg de peso una vez al día durante 14 días, el tratamiento completo es de 28 días.

Para la administración del medicamento, cada vial de Ganciclovir liofilizado (500mg base) estéril se reconstituye con 10 ml de agua estéril obteniendo la dosis adecuada para cada paciente, se agrega a una solución compatible para infusión y se administra por una hora a velocidad constante.

NOTA: No debe administrarse más de 10 mg/kg de peso por día de ganciclovir.

Los pacientes que se incluyeron se identificaron con la prueba de ELISA de acuerdo al método de Western Blot.

6. FABRICACION Y ACONDICIONAMIENTO

El ganciclovir es un producto que se fabrica en Escocia, por lo que se tiene que importar en forma de viales liofilizados de 500 mg base.

Como el ganciclovir se va ha diluir en agua inyectable, se solicita una cantidad suficiente de ampolletas de 10 ml.

Se elabora la orden de acondicionamiento y se verifica que el producto solicitado se encuentre identificado y en la cantidad correspondiente, posteriormente se revisa la orden y si es necesario se discuten los puntos críticos antes de dar inicio al acondicionamiento.

El acondicionamiento se realizó de la siguiente manera:

- a) Se emite una cantidad suficiente de etiquetas para ganciclovir y para el agua inyectable; cuando éstas son aprobadas se guardan en un lugar seguro.
- b) El área donde se va a llevar a cabo el acondicionamiento se verifica que se encuentre limpia, identificada y libre de algún producto ajeno al que se va a trabajar, además de que el personal cuente con el equipo de seguridad requerido.
- c) Los viales de ganciclovir base, así como el agua inyectable, se van etiquetando y colocando en un lugar por separado.

GANCICLOVIR 500 mg/vial LOTE XLP224

AGUA INYECTABLE ESTERIL 10 ml LOTE XLP224
--

- d) En una caja blanca de tamaño adecuado, se coloca un vial y una ampollita en un rondo por paciente, posteriormente se etiqueta la caja con el formato que contenga los siguientes datos:

Paciente No. 23 Estudio ZLP/23 LOTE XLP224 Envase 1 de X

- e) Al terminar de empacar las cajas blancas, se colocan en una caja de cartón corrugado las cajas correspondientes a un paciente, hasta completar 40 cajas (30 del estudio y 10 de reemplazo) etiquetándolas de acuerdo al número de paciente.

Paciente No. 23
Nombre _____
Fecha inicio tratamiento _____
Estudio ZLP/23
LOTE XLP224
Inv. responsable _____
- Dosis inducción
- Dosis mantenimiento

NOTA: El supervisor debe verificar que el etiquetado se realizó correctamente y que se completen 40 cajas.

- f) Se preparan por separado 30 cajas más del medicamento de la misma forma que las anteriores, para aquellos pacientes que pudieran sufrir alguna recaída. Verificando que en la etiqueta correspondiente se omita el término "dosis de inducción".

Paciente No. 23
Nombre _____
Fecha inicio tratamiento _____
Estudio ZLP/23
LOTE XLP224
Inv. responsable _____
- Dosis mantenimiento

- g) Se calcula el rendimiento, se hace la conciliación de los materiales y etiquetas.
- h) Se destruye el material remanente impreso y codificado.

Al terminar el acondicionamiento se guardan muestras de retención perfectamente identificadas en un área específica, se montan muestras en estabilidad y se envía el material a la Coordinación de Investigación Clínica, para posteriormente trasladarlo al lugar donde se desarrollará el estudio ("Centro Médico La Raza") para su distribución.

7. RESULTADOS

Se incluyeron 30 pacientes con SIDA, identificados por la prueba de ELISA y confirmado por el método de Western Blot. En la figura 25 se observa que 29 pacientes (96.6%) reportaron ser homosexuales y sólo en un caso (3.3%) se incluyó una mujer con antecedentes de transfusión sanguínea; el promedio de edad para el grupo fué de 35.4 años, seis pacientes (20%) cursaban simultáneamente con Sarcoma de Kaposi.

Los 30 pacientes se encontraban infectados por CMV de acuerdo a la siguiente proporción:

<u>No. Pac.</u>	<u>Características</u>	<u>%</u>
18	Retinitis bilateral	60.00
2	Retinitis unilateral ojo der.	6.70
3	Retinitis unilateral ojo izq.	10.00
7	Colitis	23.30

En todos los casos se hace la evaluación clínica durante el periodo de tratamiento de 28 días.

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

PACIENTES

MASCULINO	29
FEMENINO	1
PROMEDIO EDAD	35

ENFERMEDADES CONCOMITANTES

SARCOMA DE KAPOSSI	6
CANDIDIASIS	23
PNEUMOCISTIS CARINI	10
CRYPTOSPORIDIOSIS	2
TUBERCULOSIS PULMONAR	4
CRYPTOCOCCOSIS	2
ABCESO HEPATICO	1
PROCTITIS BACTERIANA	1

FIGURA No. 24

PORCENTAJE DE INFECCIONES CON CMV EN 30 PACIENTES CON SIDA

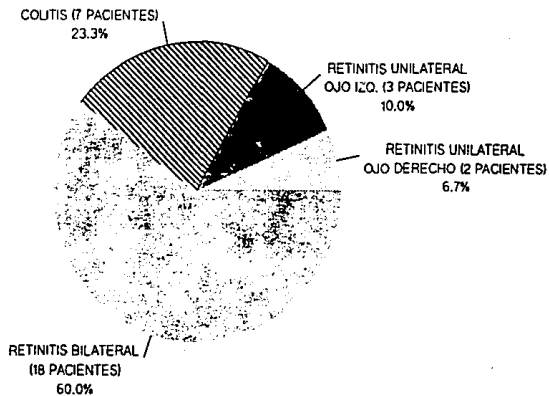


FIGURA No. 25

En la figura 26 se observa que de los 23 pacientes que constituían el grupo con corioretinitis, 18 presentaban afección bilateral y 17 pacientes no mostraron progresión del exudado perivasculoso a los 14 días después de terminado el tratamiento de inducción; de la misma forma, al finalizar el tratamiento de mantenimiento, el examen de fondo de ojo reveló una desaparición de las lesiones exudativas así como mejoría del campo visual y de la agudeza.

De los 5 pacientes con retinitis unilateral, 3 mostraron mejoría y sólo 2 pacientes presentaron estabilización de las lesiones después de terminado el tratamiento (inducción y mantenimiento) por 28 días. Sólo en un caso en que la lesión era bilateral no se presentaron cambios hacia la mejoría o progresión de las lesiones, por lo que se consideró sin respuesta terapéutica.

El grupo que desarrolló infección de colon presentaba en su evolución clínica un promedio de 8 a 12 evacuaciones líquidas al día y la respuesta al ganciclovir durante el periodo de inducción fue excelente ya que los pacientes mostraron una suspensión del cuadro diarreico (con un promedio de 2 evacuaciones por día). Al final del periodo de mantenimiento, en un caso se observó plaquetopenia leve, la cual no ameritó suspender el tratamiento.

En el diagrama de barras de la figura 27, se resumen los resultados de la evaluación clínica con el medicamento, en los casos donde se presenta mejoría, desaparece completamente la lesión.

DIAGRAMA DE FLUJO DE RESULTADOS DE LA EVALUACION CLINICA

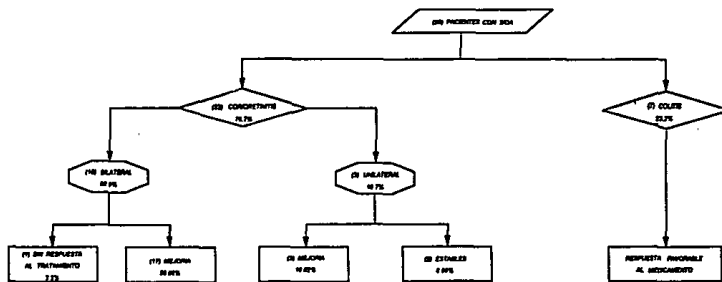


FIGURA No. 26

EVALUACION DE LA EFICACIA CLINICA CON GANCICLOVIR

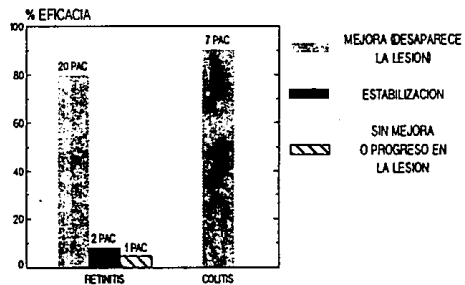


FIGURA No. 27

Los resultados que se obtuvieron establecen que ganciclovir es un medicamento seguro y efectivo en infecciones por CMV, incrementando la supervivencia de los pacientes tratados con el medicamento comparándolo con estudios anteriores, además de que se reporta una mejoría en la calidad de vida al finalizar el estudio.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

Siguiendo los criterios que establecen las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP'S) y las Buenas Prácticas Clínicas (GCP'S), se fabricaron, administraron y controlaron los medicamentos para cada uno de los estudios clínicos realizados obteniéndose resultados confiables que permitieron reflejar la veracidad de los mismos.

Las pruebas estadísticas fueron una herramienta de gran utilidad para el análisis de los resultados demostrándose la eficacia de los medicamentos.

Gracias a la existencia de estudios clínicos se puede demostrar la eficacia, seguridad y tolerancia de nuevas formas farmacéuticas, así como mejorar la calidad de los productos aún cuando ya existan en el mercado para proporcionar al público medicamentos que cumplan con la función para la cual se diseñaron.

El presente estudio reflejó que siguiendo una sistematización en la realización de pruebas clínicas, éstas se convierten en una aportación única para el mercadeo de productos y decisión en cuanto a dosis, régimen de dosis y tolerancia en nuevas formas farmacéuticas.

8. BIBLIOGRAFIA

8. BIBLIOGRAFIA

1. Remington Farmacia, Tomo I, Médica Panamericana, 17ª Edición, Buenos Aires Argentina 1987, pp 60-70, 94-103.
2. Peck Carl C. et al. "Opportunities for Integration of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Toxicokinetics in Rational Drug Development". Pharmaceutical Research. 9(6);826-833 (1992).
3. Herrick Arthur D. Clinical Testing of New Drug. Réverte. New York 1965.
4. Howard Ansel and Popovich Nicholas. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Fifth Edition, Lea & Febiger. pp 15-18.
5. Johnson F. & Johnson S. Clinical Trial. Blackwell Scientific, Great Britain 1974.
6. Goldstein Sidney. "Development of an NDA-How do we get there?". Drug Development and Industrial Pharmacy, 15 (13); 2131-2152 (1989).
7. General Consideration for the Clinical Evaluation of Drugs U.S. Department of Health, Education and Welfare. Food and Drug Administration. LEW (FDA) 77-3040.
8. Goldstein Avram, Aronow Lewis. Farmacología. Limusa 2ª Edición. México 1978. pp. 914-942.
9. Nuevo Reglamento de Registro y Revisión de Especialidades Farmacéuticas. CANIFARMA, Junio de 1982.

10. Requisitos para el trámite de Registro Sanitario de Medicamentos en México. S.S., Dirección General de Control e Insumos para la Salud. CANIFARMA, Comisión de Asuntos Sanitarios, 1988.
11. Bernstein David. "Manufacturing Investigational Material". Preparation, Packaging and Labeling of Clinical Supplies, The Center for Professional Advancement, East Brunswick New Jersey, January 1992.
12. Duncan C. Robert. Bioestadística, Interamericana, México 1978, pp 115-130.
13. Swarbrick James. Statistica Pharmaceutical. Drugs and the Pharmaceutical Sciences. Vol. 44 pp 362-402.
14. Katz Jay. Experimentation with Human Beings. Russel Sage Foundation. New York 1974. pp 736-758.
15. Jeiven L. Martin. Patient and Clinical Site Complice. Preparation, Packaging and Labeling of Clinical Supplies, The Center for Professional Advancement, East Brunswick New Jersey, January 1992.
16. Kehne Klaus. The Application of Computers to the Clinical Supply process. Preparation, Packaging and Labeling of Clinical Supplies, The Center for Professional Advancement, East Brunswick New Jersey, January 1992.
17. Tiani J. Frank. Labeling and labeling equipment. Preparation, Packaging and Labeling of Clinical Supplies, The center for Professional Advancement, East Brunswick New Jersey, January 1992.
18. Bernstein David. Regulatory Aspects of Investigational Clinical Materials. Preparation, Packaging and Labeling of Clinical Supplies, The Center for Professional Advancement, East Brunswick New Jersey, January 1992.

19. González C. N. and Paris J. V. Nicardipine and Nifedipine in the Treatment of Essential Arterial Hipertension. Proc. West Pharmacologi Soc. 34:303-309 (1991).
20. Donald C. Monkhouse. "Dosage Forms For Clinical Trials" Drug Development and Industrial Pharmacy, 11 (9&10); 1729-1755 (1985).
21. Jeiven L. Martin. "Clinical Supplies Project Management". Preparation, Packaging and Labeling of Clinical Supplies, The Center for Professional Advancement, East Brunswick New Jersey, January 1992.
22. Tiano J. Frank. "Packaging Systems Materials and Equipment". Preparation, Packaging and Labeling of Clinical Supplies, The Center for Professional Advancement, East Brunswick New Jersey, January 1992.
23. Avallone L. Henry. "Manufacture of Clinical Products". Pharmaceutical Technology, September 1990, pp 150-158.
24. Carstensen J. T. "Aspects of Packaging from NDA-IND". Drug Development and Industrial Pharmacy, 15 (13); 2131-2152 (1989).
25. Gore Sheila M. "Assessing Clinical Trials, Double Blind Trials". Statistical in Question, British Medical Journal, 283:122-124 (1981).
26. Bettis John W.1 "Manufacture of Clinical Supplies". Drug Development and Industrial Pharmacy, 11 (9&10);1685 (1985).
27. Swales J. D. "Clinical Trials". The Lancet, 1 (8381), 827-829 (1989).

28. Pope David G. "The Central Dispensary: A Good Manufactory Practice Trend". Drug Development and Industrial Pharmacy, 7 (3);75-287 (1981).
29. Rothrock C. "Design and Construction of a Dedicated Clinical Supply Facility". Journal of Parenteral Science and Technology. 37(5); 186-190 (1983).
30. Blumenthal David S. "The Validity of Identical Matching Placebos". Arch Gen Psychiatry. 31 (5); 214-216 (1974).
31. Banker Gilbert S. Drug and the Pharmaceutical Sciences. Modern Pharmaceutical. Lea & Febiger, vol. 7, pp 221-225, 468-471, 741-759.
32. PMA'S Joint QC-PDS. "Stability Concepts". Stability committe. Pharmaceutical Technology. June 1984.
33. Palumbo Francis B. "Treating Seriously Ill Patients with Experimental Drug". Pharmaceutical Research. 7(10), 988, 989 (1990).
34. R.R. Paul et al. "A Phase II Study of Prazosin Hydrochloride in Hypertensive Subjects". International Journal Clinical Pharmacology. 14(4); 271-274 (1976).
35. Maciel Martínez Rafael. "Evaluación Clínica de Nimesulide como Anmtiinflamatorio, analgésico y antipirético en infecciones del tracto respiratorio. Fase IV". Investigación Médica Internacional. 18(3), 127-134 (1991).
36. Sierra Marínez octavio. "Estudio para evaluar la eficacia y seguridad de Tolmetín gel 5% contra Diclofenaco sódico 1% gel". Investigación Médica Internacional. 18(2),74-78 (1991).
37. Garibay J. M. "Flunariza en el tratamiento profiláctico dela migraña Fase III". Investigación Médica Internacional. 18(3), 114-121(1991).

38. Katona Gabor. "Valor del Método doble ciego cruzado en la investigación de la eficacia de nuevos medicamentos". Investigación Médica Internacional. 1(1), 19-24 (1974).
39. Escamilla Enrique. "Piroxicam Intramuscular en el control del dolor posoperatorio". Investigación Médica Internacional. 19 (1), 17-21 (1992).
40. C. Ralph, Jia-Yeong Tsay. Statistics in the Pharmaceutical Industry. Statistics, Textbooks and Monographs. Marcel Dekker. Vol. 36, New York 1981.
41. Bernstein David, Tiano J. Frank. Preparation, Packaging and Labeling of Investigational Drug Supplies. Journal of Clinical Research and Pharmacoepidemiology. 5;1-10 (1991).
42. Ya-Lun Chou. Análisis Estadístico. Interamericana, 2ª Edición, México 1975, pp 472-507.