

Evaluación clínica de analgésicos

Dr. Leoncio Blanco y Rubio
Depto. de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM

Cuando se trata de establecer la utilidad terapéutica de un medicamento, es necesario, en última instancia, evaluar sus efectos directamente en el hombre. Aun cuando los estudios en animales de laboratorio son muy útiles para conocer los efectos farmacológicos primarios de una droga y determinar su perfil de actividad general, es difícil extrapolar fielmente sus resultados al humano. Esto es particularmente notable en el campo de los analgésicos por la dificultad de encontrar modelos adecuados que semejen las condiciones clínicas dolorosas.

Los estudios de farmacología clínica representan la prueba decisiva para cualquier medicamento ya que la única muestra concluyente del valor terapéutico de una droga es su eficacia para curar una enfermedad o aliviar los síntomas del paciente.

Dentro del campo de la farmacología clínica, la evaluación de analgésicos es quizá una de las áreas más controvertidas. Estudios similares sobre un mismo producto suelen mostrar resultados contradictorios. En ocasiones, cuando se compara un analgésico nuevo con uno ya conocido, aparecen cambios de potencia asombrosos para el analgésico tradicional. Otras veces, entre dos estudios existen diferencias importantes en la variedad y magnitud de efectos colaterales. Un análisis cuidadoso de estos hechos hace ver que tales discrepancias se deben a fallas de planeación en los estudios. Con frecuencia, estos defectos obedecen a razones intangibles para el investigador como podría ser la predisposición inconsciente para obtener ciertos resultados. Para evitar estas situaciones, es necesario que el planeamiento y la ejecución de un estudio se lleven a cabo con una metodología rigurosa. En los estudios de analgesia, se requiere

primariamente conocer las características propias del tipo de dolor que se vaya a ensayar. De acuerdo con las modalidades de cada cuadro doloroso, el diseño del estudio estará enfocado a una adecuada obtención de datos y a la interpretación congruente de sus resultados.

Dolor placebo-analgésico

Un cuadro doloroso puede modificarse por una combinación de elementos que comprenden el medicamento, el paciente y los factores ambientales. En los estudios de analgesia, es necesario determinar hasta qué grado un analgésico alivia el dolor por sus efectos farmacológicos, independientemente del papel que desempeñan los otros factores. Para poder discriminar este efecto farmacológico, es útil el empleo de drogas no analgésicas cuyos efectos se puedan comparar con los del analgésico. A las sustancias usadas para estos fines se les denomina placebos. Si la sustancia empleada como placebo tiene alguna acción farmacológica, se le conoce como "placebo activo" y si carece de efecto farmacológico "placebo inerte". A la respuesta analgésica que se obtiene por la administración de estas sustancias se denomina "efecto placebo".

De la extensa variedad de cuadros dolorosos, se reconocen aquéllos que tienen en mayor grado un componente que burdamente puede clasificarse como psicológico. Desde un punto de vista práctico, la implicación de este componente "psicológico" se traduce por una forma diferente de responder al placebo. Así por ejemplo, en la cefalea tensional, se reporta una incidencia muy alta de respuestas analgésicas al placebo. Inclusive en circunstancias especiales, dolores asociados a traumatismos o lesiones severas también son susceptibles a cambios por factores no farmacológicos. Estos factores son fundamentales para la

valoración clínica de analgésicos. Aquellos modelos de dolor que tienen menos influencia "psicológica" son los más confiables para estos fines.

Para lograr un alivio de dolor en forma adecuada, es necesario tomar en cuenta, por un lado, las propiedades farmacológicas de la droga, y, por otro, el tipo de dolor en el cual va a actuar. La relación entre intensidad del dolor y clase de analgésico empleado es crítica tomando en cuenta que cada droga tiene un tope en su efecto. Si un analgésico se administra en dosis suficiente para alcanzar su efecto máximo y no logra aliviar el dolor, de nada sirve aumentar la dosis, haciéndose necesario entonces emplear otro de mayor potencia. Conviene considerar también otras características propias de cada droga que interactúan con las diferentes situaciones dolorosas en forma poco conocida, como pudieran ser los efectos antiinflamatorios de algunos analgésicos o los de sedación propios de los narcóticos.

Dolor experimental y dolor patológico

Los efectos de un analgésico en la clínica se pueden medir en dos modelos generales de dolor: el dolor experimental y el dolor patológico. En el modelo de dolor experimental, primero se determina el umbral del dolor, por ejemplo, al aplicar un haz de luz sobre la piel o al estimular la pulpa dental. Después, se administra el analgésico y nuevamente se registra el umbral del dolor a diferentes tiempos. Se comparan los umbrales y así se obtiene una medida de analgesia. Este método tiene la ventaja de poder ser reproducible con un buen margen de fidelidad y de que sus registros son bastante precisos. Sin embargo, sus aplicaciones son restringidas pues se considera que la producción del dolor en condiciones artificiales no reproduce la si-

tuación clínica con todas sus modalidades. Por el contrario, el dolor patológico es un modelo con múltiples variables difíciles de controlar pero que representa la situación real en el que la droga debe actuar. Por esta razón, se juzga necesario que cualquier analgésico deba probarse en dolor patológico para validar su uso en la clínica. Corresponde al investigador llevar a cabo estos estudios en el modelo de dolor más apropiado de acuerdo a las características farmacológicas de la sustancia por evaluar.

Cuantificación del dolor

Debido a la naturaleza subjetiva del dolor y al desconocimiento de los mecanismos precisos que la integran, el registro de su intensidad requiere de métodos cuidadosos para que sus resultados sean confiables. La cuantificación del dolor y el alivio del mismo constituyen uno de los problemas medulares para la valoración de analgésicos. Las mejores pruebas para cuantificar el dolor en la clínica, han sido aquéllas que se basan en las manifestaciones del mismo paciente para valorar en forma adecuada su experiencia dolorosa. Sin embargo, el lenguaje empleado en general tiende a ser impreciso y esta tendencia es, tal vez, más evidente en la verbalización de ciertas clases de dolor. Este hecho hace difícil el tratar de convertir las expresiones verbales a una escala de medida, teniendo en cuenta además que, por un lado, existe la concepción propia del paciente sobre su dolor y, por el otro, el juicio del investigador sobre la que es una analgesia satisfactoria.

El criterio para medir la intensidad del dolor y el grado de analgesia puede ser fino o grueso, cualitativo o cuantitativo. Algunos investigadores prefieren medidas cuantitativas usando escalas de medida de "intensidad del dolor", grados de "alivio

Tabla I Intensidad del dolor

0	No hay dolor, no existe
1	Muy poco, casi nada, muy leve, muy pequeño
3	Moderado, regular, mediano
4	Intenso, mucho, fuerte, grande
5	Muy intenso, muy grande, muy fuerte, insoportable.

del dolor”, “por lo menos 50 por ciento de alivio del dolor”, o la interacción de “intensidad del dolor”, con “alivio del dolor”. Otros han usado medidas cualitativas como “mejor”, “sin cambio” o “peor”, “presencia o ausencia de bienestar”. Finalmente, otros han empleado “índices terapéuticos” combinando analgesia con efectos indeseables.

Es conveniente señalar la necesidad de emplear los términos de uso más común para describir el dolor y su alivio en los cuestionarios en donde se registran estos datos. Además, para evitar interpretaciones diferentes o ambigüedades en las respuestas, tanto del paciente como del investigador, es útil el empleo de sinónimos. La escala para el registro de la intensidad del dolor y del alivio del mismo puede ser tan amplia como comprensible sea para el paciente. Un ejemplo de cuestionarios que han resultado útiles para estos fines son los que tienen una escala de 0 a 5 en donde, por medio de sinónimos, se facilita la discriminación tanto al paciente como al investigador.

Por último, debe mencionarse que todos estos procedimientos están sujetos en mayor o menor grado a una influencia psicológica entre el paciente y el investigador. En esta interacción paciente-investigador, la palabra dolor, alivio o sus equivalentes desempeñan un papel muy importante.

Diseño del estudio clínico.

En el diseño de un estudio clínico, es preciso especificar desde el principio, y en

Tabla II Alivio del dolor

0	Alivio completo, total
1	Alivio considerable, mucho, bastante
2	Alivio moderado, regular, mediano
3	Alivio ligero, leve, poco
4	Alivio insignificante, casi nada, muy poco
5	Ningún alivio, sin cambio, empeoramiento

forma clara, cuáles son los objetivos que se persiguen. Los programas enfocados a explorar los aspectos preliminares de una droga en la clínica requieren orientación muy diferente a los estudios ulteriores en fase de verificación. Para la evaluación de una droga nueva, los bioensayos para probar la eficacia y seguridad deben siempre ser considerados en forma paralela. El planteamiento de las consideraciones estadísticas en las etapas iniciales del diseño son necesarias para que luego permitan validar los resultados experimentales. Para lograr algunos de los objetivos señalados anteriormente, en el diseño de estudios clínicos de analgésicos conviene tomar en cuenta las siguientes características:

Características específicas

1. Adecuación entre analgésico y dolor. Las propiedades farmacológicas del analgésico tales como potencia, duración de efecto, etc., deben corresponder a las características del tipo de dolor como son su intensidad, cronicidad, etc.

2. Evaluación de la analgesia. La aplicación de cuestionarios para valorar el dolor y su alivio requiere de términos de uso común, preferentemente acompañados de sinónimos para lograr una mayor comprensión (Tablas I-II).

3. Unificación de criterios de evaluación. Para evitar divergencias en la valoración de los datos, es preciso que la aplicación de cuestionarios en un paciente sea hecha

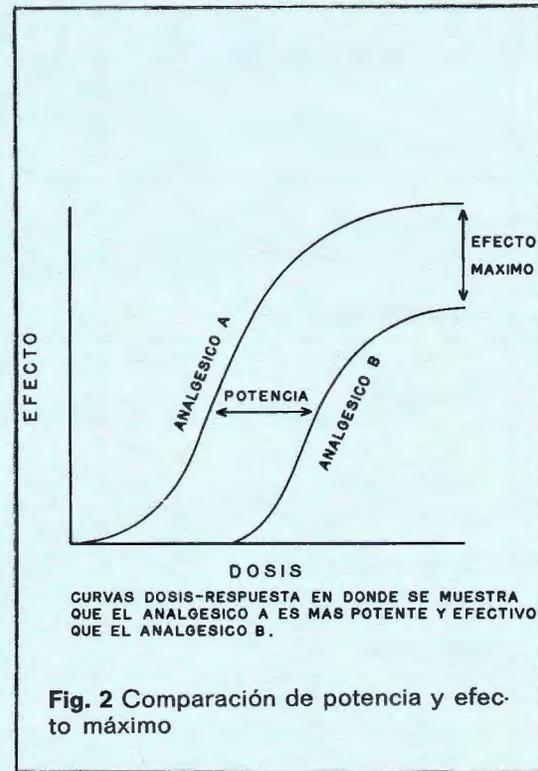
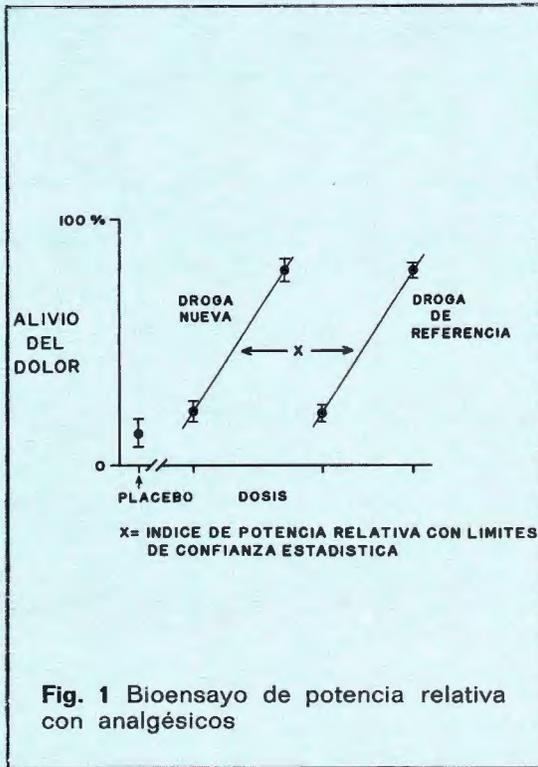


Tabla III Formación de grupos de pacientes al azar en un estudio doble ciego con técnica de cruzamiento

Pacientes grupo A		Pacientes grupo B	
Aspirina		Placebo	
04		01	
05	Primera fase	02	
06		03	
09		07	
10		08	
Cruzamiento de los Grupos			
01		04	
02	Segunda fase	05	
03		06	
07		09	
08		10	

por un mismo investigador durante todo el tiempo que dure el estudio.

4. Determinación de la potencia relativa. Para conocer la potencia de un analgésico nuevo, es necesario comparar sus efectos con los de otros ya conocidos. Para obtener

una curva de dosis-respuesta, se necesita administrar por lo menos dos dosis de cada compuesto (Fig. 1).

5. Establecimiento del efecto máximo. El efecto máximo de un analgésico, o tope de actividad, solamente se puede definir con la

Tabla IV Registro de efectos colaterales

SINTOMATOLOGIA	OBSERVACIONES (horas)									
	0	1/2	1	2	3	4	5	6		
Somnolencia										
Excitación										
Irritabilidad										
Sudoración										
Palpitaciones										
Congestion Nasal										
Salivación										
Náusea										
Vómito										
Dolor epigástrico										
Diarrea										
Escalofrío										
Erupción										
Mareo										
Astenia										
Otros Especificar _____ _____										

Grados de Severidad

0 = ninguno (normal) 1 = muy ligero 2 = ligero 3 = moderado 4 = severo
5 = muy severo

administración de más de dos dosis de la droga (Fig. 2).

Características Generales

6. Control con placebo. Para poder valorar las propiedades farmacológicas de una sustancia activa y discriminar sus efectos psicológicos, es muy útil compararla contra otra sustancia inerte o placebo que sirva como control.

7. Formación de grupos de pacientes al azar. En un estudio clínico en donde se van a ensayar varios medicamentos, debe programarse previamente la formación de los grupos de pacientes que van a recibir cada droga. Esto tiene por objeto evitar predisposición o tendencias accidentales para administrar una droga a pacientes con determinadas características como son edad, sexo, etc. La formación de los grupos al azar puede hacerse por medio de tablas de números aleatorios.

8. Técnica de doble ciego. Con el objeto de evitar prejuicios sobre el efecto de un medicamento, tanto del paciente como del investigador, es conveniente que ninguno de los dos conozca cuál medicamento de entre los empleados en un estudio corresponde a cada paciente. Esto se logra fabricando los diferentes medicamentos con apariencia idéntica para que no puedan ser identificados. Así por ejemplo, si se trata de un estudio de ácido acetilsalicílico contra placebo cuya presentación es en tabletas, éstas deben ser del mismo tamaño, color, peso, textura, olor y sabor.

9. Técnica de cruzamiento. Para conferir mayor validez a los resultados, es aconsejable que, en un mismo paciente, se valoren los efectos de las diferentes drogas del estudio. En una primera fase del experimento se le administra, por ejemplo, al paciente 1 la droga A y al paciente 2 la droga B. Posteriormente, en una segunda fase del estudio, al paciente 1 se le administra la droga B y al paciente 2 la droga A (Tabla III).

10. Detección de efectos colaterales. Es importante que todos los efectos colatera-

les se registren especificando el momento de su aparición, su duración y su intensidad (Tabla IV).

11. Valoración clínica y de laboratorio. Todos los pacientes de un estudio deben ser valorados clínicamente y practicárseles los exámenes de laboratorio y gabinete pertinentes. Estas valoraciones deben efectuarse antes del inicio del estudio y después, en forma periódica, según se requiera en cada caso.

12. Consentimiento de los pacientes. La intervención de las personas en un estudio clínico debe ser voluntaria. Se les debe informar en forma clara y precisa del objetivo del estudio, así como de los riesgos y beneficios que pudieran tener al participar en el experimento. Se les debe informar, además, que están en libertad de abandonar el estudio en el momento que lo deseen sin que ello implique situación alguna de compromiso. Cuando se trata de drogas nuevas en fases tempranas de experimentación en humanos, esto es particularmente importante. El juicio y la ética para estudios con drogas potencialmente tóxicas requiere de un análisis especial. Las normas generales de todo estudio clínico en relación al respecto absoluto a la libertad y dignidad humanas están señaladas en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964.

Bibliografía

1. HOUDE, R.W., WALLESTEIN, S.L., BEAVER, W.T. Clinical measurement of pain, in "Analgetics" G de Stevens (Ed.) N.Y. Acad. Press. Cap. 111: 75-122, 1965.
2. BEAVER, W.T. Mild analgesics; a review of their clinical pharmacology. Part I Amer. J. Med. Sci. 250: 577-604, 1965.
3. BEAVER, W.T. Mild analgesics; a review of their clinical pharmacology Part. II Amer. J. Med. Sci. 251: 576-699, 1966.
4. BEECHER, H.K. The measurement of pain in man. Prototypes for the quantitative study of subjective responses. Pharmacol. Rev. 9: 59-209, 1957.
5. STERNBACH, R.A. Pain a psychophysiological analysis. Academic Press, 1968.
6. MELZACK, R. The puzzle of pain. Basic Books, Inc., Publishers Nueva York, 1973.
7. SECHZER, P.H. Demand method evaluation of analgesics. Curr. Ther. Res. 19, 3: 343-349, 1976.