

Importancia de los estudios mecanísticos en la medicina basada en pruebas **¿Cómo cazamos los ratones?**

Carlos López Borgoñoz

¿Ciencia aplicada? ¿Técnica básica?

Se atribuye a Deng Xiaoping, como expresión de su pragmatismo político, la frase “gato blanco o gato negro, lo importante es que cace ratones”. Qué más da si los objetivos se consiguen de una manera o de otra, lo importante es que se consigan.

Tal aforismo es frecuentemente tomado como ejemplo de actitudes poco recomendables, incluso deplorables, y puestas como ejemplo negativo ya que suponen el olvido del papel que la ética debe desempeñar en la consecución

de los objetivos. Existe un consenso moderno en suponer que no todo vale en la actividad política y que ni siquiera la búsqueda del beneficio del pueblo puede sustentarse sobre la ausencia de un procedimiento válido.

De igual forma que a la política, habitualmente se atribuye a la actividad “técnica” un carácter aplicado, que supone igualmente un criterio finalista a su desempeño. Queremos aviones que vuelen, con independencia de que conozcamos en detalle las normas de mecánica de fluidos que lo sustentan.



La Aspirina, desarrollada por la firma Bayer. (foto de Curtis Gregory Perry, www.flickr.com/photos/curtiserry/)

Una importante diferencia entre la actividad política y la técnica es que en la segunda es admisible el ensayo-error; aunque no sea éste un procedimiento que provea de un conocimiento óptimo, ni generalizable, ha sido tradicionalmente útil para resolver problemas concretos, y si no, que se lo pregunten a los hermanos Wright (y probablemente a su traumatólogo).

Dicho carácter aplicado diferencia también los términos “ciencia” y “técnica”, ya que mientras es apropiado hablar de “ciencia básica”, no lo es hablar de “técnica básica”. Mientras la ciencia sería una actividad encaminada a conocer mejor el mundo que nos rodea, sin más, la técnica sería un compendio de actividades encaminadas a satisfacer necesidades concretas de los seres humanos, como calentarse o desplazarse más rápido.

Una supone conocimiento “per se”, la otra conocimiento “para algo”. Según esta visión, la expresión “técnica básica” sería absolutamente contradictoria y sin sentido. Mientras que la descripción de las leyes de la termodinámica sería una actividad científica, el desarrollo de una estufa sería una actividad técnica.

Así como el pragmatismo a cualquier precio supone un cierto “embrutecimiento” intelectual, de igual forma los científicos tienden a sentir indiferencia hacia las disciplinas técnicas en el sentido de que no suponen conocimiento puro, sino “simplemente” intentan arreglar problemas. Dicha actitud se encuentra a menudo detrás del desinterés que podemos encontrar entre algunos miembros del cuerpo académico de facultades de ciencias experimentales hacia la docencia o la divulgación científica, actividades que, tal vez por “servir para algo”, entorpecen lo que ellos entienden como la verdadera actividad científica.

Sin embargo, en las fronteras entre la ciencia y la técnica (quién sabe si también en la política u otras ciencias sociales) tenemos territorios en los que sería dudosa la adscripción estrictamente finalista y en las que cabría reivindicar su carácter básico o de “conocimiento per se”. ¿Es que no se desarrollan láseres más y más energéticos en los centros de fotónica, independientemente de su aplicación inmediata? ¿No podemos ver en los textos de los economistas clásicos, como Smith, Marx o Malthus, especulación teórica,

¿No es cierto que la farmacología se parece más a la técnica, en tanto que desarrolla medicamentos, que se usan para curar, que al estudio de la química y biología, ciencias especulativas de las que deriva?

lejos de la aplicación práctica?

Por otra parte, ¿no es cierto que la farmacología se parece más a la técnica, en tanto que desarrolla medicamentos, que se usan para curar, que al estudio de la química y biología, ciencias especulativas de las que deriva?

Mientras que se ha reivindicado desde sectores ingenieriles y tecnológicos la necesidad de la exploración básica de aspectos técnicos de la realidad, que ya encontrarían su aplicación en el futuro, se ha acusado desde sectores científicos a la ciencia farmacológica de atender excesivamente a sus aspectos “técnicos”, es decir, de atender a la eficacia en humanos sin atender suficientemente a los aspectos mecánicos de los medicamentos, o sea, a cómo funcionan en el organismo.

Gato blanco o gato negro, se diría, lo importante es que cace ratones.

¿Para qué necesito saber cómo funciona un medicamento, mientras funcione?

Farmacodinamia en la EBM (Medicina basada en pruebas)

El reciente desarrollo a finales del siglo XX de la “medicina basada en pruebas” (*evidence based medicine*, EBM), ha contribuido a tal confusión, exponiendo claramente este criterio pragmático de la búsqueda de alternativas terapéuticas, sistematizando tanto el desarrollo de nuevos tratamientos (no solo farmacológicos) como la evaluación de los existentes.

Es conocido el caso del desarrollo de medicamentos de los cuales se ha conocido antes su eficacia que su mecanismo, y que han sido exitosos, lo que parecería sustentar esta visión “técnica” de la farmacología.

El caso más espectacular puede que sea la aspirina, desarrollada por Hoffman para la firma Bayer, hace ya más de un siglo, a partir de formulaciones ancestrales basadas en la corteza del sauce. No fue hasta la década de los 70 del s. XX, que un grupo de investigadores liderados por Sir John Vane consiguió elucidar su mecanismo de acción, o mecanismos de acción, mediante la interacción del ácido acetilsalicílico con diferentes receptores, que le confieren su carácter antiinflamatorio y antiagregante plaquetario.

El procedimiento “técnico” del ensayo y el error fueron decisivos en la utilización del desarrollo de la aspirina, lejos de un proceso planificado de diseño farmacológico.

Hoy sabemos, sin embargo, que la acción de la aspirina supone un no despreciable cargamento de efectos adversos, fundamentalmente centrados en su potencial para generar hemorragias, generalmente digestivas, aunque también cerebrales o de otros territorios.

En alguna ocasión se ha manifestado que la aspirina, en base a los criterios modernos, no habría sido aprobada por las agencias reguladoras actuales.

Sin duda, una adecuada planificación del desarrollo, incluyendo las pertinentes pruebas preclínicas “in vitro” y en animales, habrían puesto de manifiesto este potencial de efectos adversos y hubiera permitido una mejor evaluación. Dicha circunstancia apoyaría la necesidad de no olvidar el carácter científico de la farmacología.

Así, el procedimiento de ensayo y error no es, evidentemente, el método que hoy se acepta como el más adecuado

para el desarrollo de medicamentos y otras terapias médicas.

En el entorno de la Medicina Basada en Pruebas, el estudio de los aspectos mecanísticos (el mecanismo de acción de los medicamentos, la “farmacodinamia”) supone un paso imprescindible (conjuntamente con los impactos económicos, pero de eso ya hablaremos) en el desarrollo de los mismos.

De hecho, en la página web¹ de la Agencia Española del Medicamento, (la institución encargada de la evaluación de medicamentos para su aprobación y utilización en España), podemos leer que:

“Para que un medicamento sea autorizado tiene que pasar por varias etapas de investigación que tienen como objetivo demostrar la calidad, eficacia y seguridad del medicamento. Las fases de la investigación con medicamentos abarcan la investigación básica, los ensayos preclínicos o en animales, y los ensayos clínicos en humanos”.

“El descubrimiento de un nuevo medicamento implica procesos como la identificación de candidatos, su síntesis, caracterización, rastreo y pruebas de eficacia terapéutica.”

“Tras la investigación básica, las moléculas que resultan más prometedoras son estudiadas en animales y en modelos de laboratorio para evaluar su seguridad y actividad biológica. Estos estudios pretenden conocer los efectos del medicamento a distintas dosis en diferentes órganos y sistemas, o cómo se va a distribuir o eliminar el medicamento en el organismo. Se hacen estudios químicos y farmacéuticos sobre el compuesto para conocer su estabilidad o pureza, pruebas de fabricación para determinar si será posible fabricarlo a gran escala, y estudios para preparar la formulación adecuada para su administración.

El principal objetivo de estos estudios es evaluar de forma rigurosa la seguridad del compuesto y las expectativas de eficacia antes de empezar los estudios en humanos”

Aplicación de la ciencia básica a la mejora de tratamientos. El ejemplo de la terapia del ictus

A tal efecto, el desarrollo de modelos animales que reproduzcan adecuadamente los procesos patológicos en humanos revisten una gran importancia y su estudio se ha

En el entorno de la Medicina Basada en Pruebas, el estudio de los aspectos mecanísticos supone un paso imprescindible en el desarrollo de los medicamentos.

desarrollado en gran manera en los últimos años, hasta el punto en que se publican libros enteros dedicados a la correcta modelización de los mismos. Un ejemplo de ello es la reciente publicación de “Guía de recomendaciones en la aplicación de modelos animales para el estudio del ictus” de García-Bonilla et. al. (Neurología.2011; 26 :105-10 - vol.26 núm 02)²

Un interesante ejemplo de la necesaria colaboración técnica y científica, aplicada y conceptual, del desarrollo de terapias en humanos es la conferencia **STAIR (Stroke Therapy Academic Industry Roundtable)**. Se trata de una reunión periódica bienal de miembros de la industria farmacéutica con miembros del entorno académico y miembros de las agencias reguladoras (FDA, EMA) con el fin de mejorar la eficiencia de los procesos de nuevas terapias en el tratamiento del Ictus.

Entre sus objetivos fundamentales destaca³:

“... mejorar la calidad de los estudios preclínicos de terapias propuestas para el ictus. Los que se han venido haciendo hasta ahora, aunque reconocidos como razonables, no han venido siendo correctamente monitorizados ni validados con rigor. Se han producido importantes avances en relación con la calidad y la amplitud adecuadas de los estudios preclínicos que se llevan a cabo con los tratamientos candidatos para asegurar una mejor traslación a la clínica humana. Las recomendaciones actualizadas STAIR refuerzan las sugerencias previas acerca de que la definición de la dosis-respuesta y de la ventana terapéutica de forma reproducible, conjuntamente con los resultados histológicos y funcionales en múltiples especies animales, con un control fisiológico apropiado es el procedimiento apropiado. Las recomendaciones actualizadas STAIR incluyen: los fundamentos de la investigación científica de calidad deben ser conseguidos gracias a la eliminación de sesgos de la aleatorización y evaluación de las muestras definiendo criterios de inclusión / exclusión a priori, de un cálculo adecuado de la potencia de los estudios y del tamaño de las muestras así como poniendo de manifiesto los conflictos de los potenciales conflictos interés de los investigadores. Después de las evaluaciones iniciales en animales machos jóvenes y sanos, más estudios se deben realizar en hembras, animales de más edad y con comorbilidades como la hipertensión, la diabetes y la hipercolesterolemia. Otra consideración es el uso de biomarcadores clínicamente relevantes en estudios con animales. Aunque las recomendaciones no se puede validar hasta que terapias eficaces basadas en ellas hayan surgido de los correspondientes ensayos clínicos, se espera que la adhesión a las mismas puede aumentar las posibilidades de éxito.”

Cada línea del texto precedente merece una explicación, que ilustra claramente el objetivo del presente artículo:

“... mejorar la calidad de los estudios preclínicos de terapias propuestas para el ictus.

En primer lugar se pone de manifiesto el interés de mejorar el estudio de los aspectos básicos, la farmacodinamia, de los tratamientos candidatos.

Los que se han venido haciendo hasta ahora, aunque reconocidos como razonables, no han venido siendo correctamente monitorizados ni validados con rigor.

Hasta la fecha, pocos tratamientos han demostrado efi-

cacia en el tratamiento del ictus, a pesar de los ingentes esfuerzos realizados tanto desde la industria como desde las instituciones académicas. Se ha atribuido a la deficiente investigación clínica, la causa de dicho fracaso.

Se han producido importantes avances en relación con la calidad y la amplitud adecuadas de los estudios preclínicos que se llevan a cabo con los tratamientos candidatos para asegurar una mejor traslación a la clínica humana.

Fijémonos que atribuye a la necesidad de mejorar la investigación básica, a la necesidad de mejorar los ensayos clínicos; a diseñarlos mejor, a tener más éxito en sus desenlaces. Es un ejemplo de fomento de la investigación básica/aplicada. Estrictos criterios éticos deben ser aplicados a la investigación con seres humanos: ¿es ético iniciar ensayos clínicos en humanos, basados en el éxito de terapias con animales, sin haber diseñado correctamente estos estudios previos?

Las recomendaciones actualizadas STAIR refuerzan las sugerencias previas acerca de que la definición de la dosis-respuesta

Es habitual que en los experimentos animales se empleen dosis muy altas de los medicamentos, ya que se pretende asegurar que la falta de efecto nunca sería consecuencia de la escasez de dosis. El metabolismo de las ratas y los humanos es diferente y muchas veces las dosis estudiadas no tienen nada que ver con las que serían adecuadas en humanos. Mientras que los estudios de dosis-respuesta (Fase II de investigación clínica) se reservan a los humanos, estudiando el equilibrio de diferentes dosis entre los beneficios y los efectos adversos, las recomendaciones STAIR sugieren hacer tales pruebas ya en animales, con el fin de obtener una mejor orientación en las pruebas con humanos. Ello supone, por supuesto, un considerable encarecimiento y dificultad en los estudios.

y de la ventana terapéutica de forma reproducible,

Igualmente, debido a los diferentes metabolismos de animales y humanos, una terapia que debe aplicarse en humanos antes de unas horas, debe ser eficaz en animales a los pocos minutos. Un día en una rata puede ser equivalente a un mes en un ser humano. Para hacer trasladables los estudios a los ensayos con humanos, la ventana terapéutica (el

¿Es ético iniciar ensayos clínicos en humanos, basados en el éxito de terapias con animales, sin haber diseñado correctamente estos estudios previos?

tiempo en el que puede ser aplicado un tratamiento), debe ser comparable.

conjuntamente con los resultados histológicos y funcionales en múltiples especies animales,

Deben llevarse a cabo los estudios atendiendo a la curación visible de los animales, pero también al estado microscópico de los tejidos animales. Y no basta solo en ratas o ratones, sino que los estudios deben llevarse a cabo en animales superiores, como perros o monos. Se dice con frecuencia (y en lesiones que tienen que ver con la perfusión sanguínea el tamaño absoluto importa), que un ictus en humanos es mayor en tamaño al cerebro entero del ratón, y con frecuencia, al ratón entero.

con un control fisiológico correcto es el procedimiento apropiado. Las recomendaciones actualizadas STAIR incluyen: los fundamentos de la investigación científica de calidad deben ser conseguidos gracias a la eliminación de sesgos de la aleatorización

Con frecuencia, los estudios animales no son aleatorizados (como sí lo son los buenos ensayos en humanos), es decir, que los animales no se asignan al grupo de tratamiento o al grupo control al azar, sino que los investigadores los ponen en uno u otro grupo sin criterios definidos. Ello puede introducir errores en la interpretación de resultados, pues inconscientemente el investigador puede poner en un grupo u otro los ratones que se mueven mejor, o al revés, tienen más inclinación a escoger primero los que se mueven menos. En realidad, la correcta sugerencia es la asignación ciega del tratamiento, es decir, que el investigador no sepa a qué animales está aplicando el tratamiento o el control.

y evaluación de las muestras definiendo criterios de inclusión / exclusión a priori,

Al igual que se hace con humanos, se debe decidir a priori qué animales van a ser estudiados, si deben tener una determinada edad o si deben tener unas determinadas características de peso o de cualquier otra circunstancia. Las muestras así son homogéneas entre ambos grupos.

de un cálculo adecuado de la potencia de los estudios y del tamaño de las muestras

Habitualmente, las muestras animales son pequeñas... ¿Por qué si son necesarios centenares de humanos para captar pequeñas diferencias entre tratamientos, van a ser necesarias solo 10 o 12 ratas para reproducir el efecto terapéutico?

así como poniendo de manifiesto los conflictos de los potenciales conflictos interés de los investigadores.

Habitualmente se considera a la ciencia básica libre de la influencia de los intereses comerciales, pero eso no debe ser así en la evaluación de potenciales tratamientos farmacológicos. Los investigadores deben hacer público si tienen algún interés en el resultado de los estudios.

Después de las evaluaciones iniciales en animales machos jóvenes y sanos, más estudios se deben realizar en hembras, animales de más edad y con comorbilidades como la hipertensión, la diabetes y la hipercolesterolemia.

Esa es la secuencia habitual de la investigación en humanos; primero se estudian voluntarios sanos y después estudiamos los pacientes, atendiendo a sus características y posibles enfermedades concomitantes que puedan tener

influencia en el desenlace del estudio. Tales pruebas encarecen y dificultan los estudios como animales, pero introducen una calidad metodológica que pueden reducir la exposición innecesaria de humanos a medicamentos a prueba, así como naturalmente reducir costes de ensayos clínicos más caros aún, e innecesarios.

Aunque las recomendaciones no se puede validar hasta que terapias eficaces basadas en ellas hayan surgido de los correspondientes ensayos clínicos, se espera que la adhesión a las mismas puede aumentar las posibilidades de éxito.”

El pensamiento crítico necesario aplicado a estas consideraciones: no se podrá decir que estas recomendaciones sean adecuadas, hasta que no se haya demostrado con un incremento en la tasa de éxito de los ensayos clínicos y la aplicación de nuevas terapias surgidas de este modo de pensamiento. Hasta entonces simplemente será una creencia o una hipótesis plausible.

Como consecuencia de la publicación de las recomendaciones STAIR, diversas publicaciones estudiaron si cabía atribuir a deficiencias en la investigación preclínica los fracasos de diferentes tratamientos a la hora de ser aplicados a humanos.

Un ejemplo de ello fue el prometedor producto NXY-059; tras unos prometedores estudios previos en animales e incluso en las primeras etapas de investigación en humanos, los grandes ensayos clínicos SAINT-I y SAINT-II no fueron capaces de confirmar la eficacia del compuesto.

En relación a ello, Feuerstein et. al. proponían en 2007: (Feuerstein et al. “Missing steps in the STAIR case: a Translational Medicine perspective on the development of NXY-059 for treatment of acute ischemic stroke”. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (2008) 28, 217–219)⁴

“El continuo fracaso en la aprobación de nuevos fármacos para el tratamiento del ictus se ha reproducido recientemente de nuevo por los ensayos clínicos SAINT, que ponían a prueba el NXY-059 en el tratamiento del ictus agudo. La decepción fue aumentada por el hecho de que

Los animales no se asignan al grupo de tratamiento o al grupo control al azar, sino que los investigadores los ponen en uno u otro grupo sin criterios definidos, pudiendo introducir errores en la interpretación de resultados.



Logotipos de la FDA norteamericana y la EMA europea (foto: archivo)

dicho compuesto era considerado muy prometedor en base a los datos preclínicos. Teniendo en cuenta que a pesar de que los ensayos SAINT I / II incluyeron muchas de las directrices STAIR, se sigue sin alcanzar la eficacia esperada, existe una clara necesidad de continuar y analizar el camino a seguir para el descubrimiento de fármacos para el tratamiento del ictus. Para ello, llamamos a la creación de un consorcio que incluya a la academia, al gobierno (FDA / NIH), y las asociaciones de la industria farmacéutica para definir este camino. También es imprescindible que se preste más atención a la evolución de la medicina traslacional. Una cuestión clave en este sentido es la necesidad de dedicar más atención a las características de la interacción del fármaco candidato con su diana, y su relación con objetivos farmacodinámicos. Es igualmente importante que se lleven a cabo esfuerzos para demostrar que los resultados visibles del medicamento están relacionados con el supuesto mecanismo de acción del compuesto. El desarrollo de tecnologías que permitan una mejor evaluación de estos parámetros, especialmente en modelos in vivo son primordiales. Por último, deben evaluarse una selección de pacientes racional y nuevas escalas de valoración de los resultados elaboradas según un modelo de diseño adaptativo”

El interés en la evaluación de los programas preclínicos y básicos del desarrollo de medicamentos, ha llevado a muchos expertos a aplicar a ello las herramientas más destacadas de la EBM, como puede ser la revisión sistemática (o meta-análisis) de los estudios existentes en animales, algo que hasta muy recientemente estaría reservado a los ensayos en humanos.

Un ejemplo de ellos es el estudio llevado a cabo por Bustamante et al., tan reciente que en estos momentos se encuentra publicado únicamente en versión online, en el que se analiza sistemáticamente el desarrollo pre-clínico de un neuroprotector, la citicolina. (Bustamante et al. “Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing

steps for jumping into a stroke clinical trial". J Neurochem. 2012 Jul 28)⁵. En el estudio se destaca que:

“Se han documentado acciones neuroprotectoras de la citicolina en el tratamiento del ictus. En el presente estudio se ha llevado a cabo una revisión sistemática y un meta-análisis para evaluar las pruebas existentes de ello. De 64 estudios identificados de citicolina en modelos animales, solo se han incluido aquellos que describen ictus isquémico oclusivo y que incluyen datos sobre el volumen del infarto y/o el resultado neurológico (14 estudios, 522 animales). En general, la calidad de los estudios fue moderada (5, 4-6), mientras que la ausencia de estudios con animales con comorbilidades, hembras, animales viejos o diferencias de tensión indican que los estudios no cumplieron con las recomendaciones STAIR. El meta-análisis de diferencia de medias ponderada mostró que la citicolina reduce el volumen del infarto en un 27,8% [(19,9%, 35,6%), $p < 0,001$]. En el análisis estratificado, el efecto de la citicolina en la reducción de volumen del infarto fue mayor en modelos oclusivos proximales de la arteria cerebral media (MCA), en comparación con la oclusión distal. Por otra parte, la eficacia era superior utilizando dosis múltiples en vez de una sola dosis y también cuando se administraron otros tratamientos concomitantes, en comparación con la monoterapia con citicolina, el único factor independiente identificado en la meta-regresión. La citicolina mejoró el déficit neurológico en un 20,2% [(6,8%, 33,7%), $p = 0,015$], pero solo cuatro estudios que incluían 176 animales registraron estos datos. En conclusión, este meta-análisis proporciona*

una demostración de la eficacia de la citicolina en modelos animales de ictus y muestra el perfil óptimo neuroprotector y los requisitos que pruebas de laboratorio que faltan antes de saltar a los ensayos clínicos.”

**Media de 5, con intervalo de confianza entre 4 y 6, en una escala de calidad entre 0 y 10. N del traductor.*

En julio de 2012 se publicó un ensayo clínico en la revista Lancet según el cual no se pudo confirmar el efecto de citicolina en el tratamiento del ictus agudo, tras 7 años de trabajo, la inclusión de 2,298 pacientes y la inversión de más de 10 millones de euros. (Dávalos et al. “Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial)”. *The Lancet*, Volume 380, Issue 9839, Pages 349 - 357, 28 July 2012)⁶.

¿Se hubiera obtenido un resultado positivo, en el caso de haber prestado más atención a la investigación preclínica y haber incluido en el diseño las recomendaciones derivadas de un análisis sistemático de los datos?

Gato blanco o gato negro, lo importante es que cace ratones...de laboratorio.

1- <http://www.aemps.gob.es>

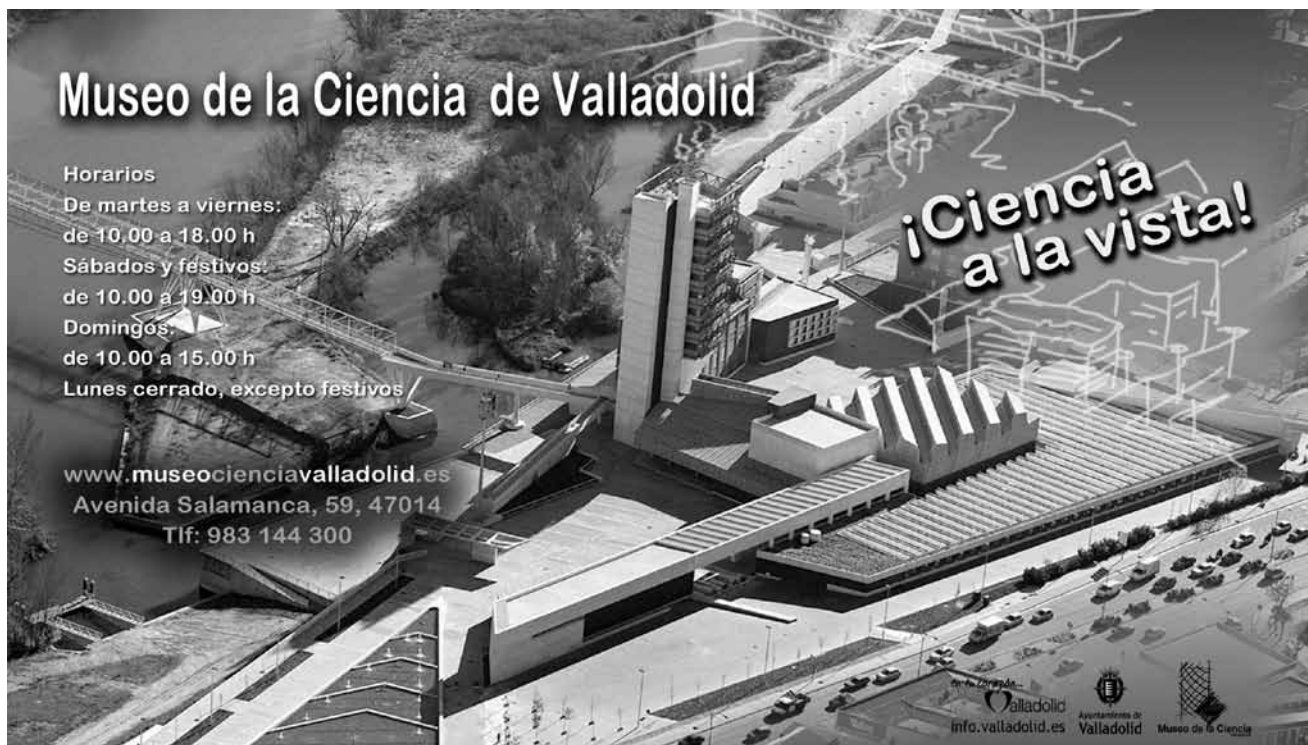
2- <http://goo.gl/lbqUw9>

3- <http://goo.gl/b1luEd> (traducción del autor)

4- <http://goo.gl/K6rDsk> (traducción del autor)

5- <http://goo.gl/WcWeyc> (la traducción que aquí se muestra es del autor)

6- <http://goo.gl/rvjJUC>



Museo de la Ciencia de Valladolid

Horarios
De martes a viernes:
de 10.00 a 18.00 h
Sábados y festivos:
de 10.00 a 19.00 h
Domingos:
de 10.00 a 15.00 h
Lunes cerrado, excepto festivos

www.museocienciavalladolid.es
Avenida Salamanca, 59, 47014
Tlf: 983 144 300

¡Ciencia a la vista!

