

Vol. V (nº 3) -JUNIO DE 1997-

Editorial

ANMAT INFORMA

Organigrama ANMAT

Investigaciones autorizadas

Estudio "Oracle".

Artículos originales

Buenas Prácticas estadísticas en el ensayo clínico.

Ficha farmacotécnica

Fluoxetina.

Artículos comentados

Evidencias y marketing

MINISTRO DE SALUD
Dr. ALBERTO JOSÉ MAZZA

SECRETARIO DE POLÍTICA Y
REGULACIÓN DE SALUD
DR. GUILLERMO R. BONAMASSA

A N M A T
ADMINISTRACIÓN
NACIONAL DE
MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y
TECNOLOGÍA MÉDICA

Dirección Nacional ANMAT

Prof. Tit. Emérito
Dr. Pablo M. Bazerque

Subdirector Nacional de la ANMAT

Dr. Andrés Mario Pinard

Consejo Asesor Permanente

Dr. Alberto Álvarez
Dra. Estela R. Giménez
Lic. Carlos Napolitani
Prof. Tit. Rodolfo Rothlin
Prof. Tit. Dr. Luis María Zieher

**Dto. de Relaciones Institucionales y
Comunicación Social**

Prof. Adj. Dr. Roberto Lede

División de Publicaciones Técnicas

Dr. Pablo U. Copertari

Supervisión

Prof. Adj. Dr. Mauricio Garfinkel

Queda hecho el depósito que marca
la ley 11.723

©1995 ANMAT

Printed in Argentina

Editorial

La ANMAT supervisa la investigación clínica en el área de los productos que fiscaliza y que se efectúa en nuestro país y está empeñada en jerarquizarla, colaborando con los investigadores en beneficio de los pacientes actuales y futuros.

La investigación clínica, tanto farmacológica como en la aplicación de nuevas tecnologías, tiene como propósito general contribuir a lograr mejores y más eficaces tratamientos para las dolencias que afectan a la población.

Sin embargo, cuando se explora una nueva alternativa de conducta médica pueden ocurrir tres posibilidades básicas: que resulte mejor que la conducta en uso corriente, que resulte de similiar eficacia que ella o que resulte peor.

Dilucidar con cual de esas alternativas se corresponde la conducta en análisis es el objetivo primordial de la investigación clínica y su respuesta se alcanza sólo al final del proceso de investigación, por lo que las presunciones de resultado realizadas anticipadamente representan un comentario irresponsable.

Siguiendo las pautas fijadas internacionalmente por los centros más exigentes en cuanto a la seriedad y calidad de las investigaciones, para brindar la máxima protección a los participantes, la ANMAT ha actualizado la Disposición regulatoria de la investigación en farmacología clínica, mediante la Disposición 4854/96, que rige desde noviembre pasado (publicada en el Boletín Oficial de la República Argentina del 13 de noviembre de 1996). También se halla publicada en nuestra página de Internet (<http://www.anmat.gov.ar>), por lo que invitamos a todos los interesados en la investigación a interiorizarse de sus indicaciones para una mejor investigación clínica.

*Dr. Pablo M. Bazerque
Director Nacional de la ANMAT*

ANMAT INFORMA

Creación de la G.C.P.-R.A.

Recientemente se ha constituido en Buenos Aires la GCP-RA: Asociación Argentina para la aplicación de las Normas de Buena Práctica Médica en la Investigación Clínica.

La misma agrupa a profesionales de reconocida trayectoria nacional e internacional, monitores, investigadores clínicos y formadores de opinión identificados con las normas de Good Clinical Practice (GPC).

Las Normas de Buena Práctica Clínica (GPC), consisten en la aplicación de métodos estandarizados que aseguren la pureza científica y ética en la investigación clínica.

La OMS, la FDA y la Comunidad Europea han impulsado desde hace más de una década los preceptos de GCP para el desarrollo de fármacos. En nuestro país, la ANMAT, mediante la Disposición 4854/96, normaliza y actualiza el régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica.

La GCP-RA ha sido creada con la finalidad de

mejorar la calidad de los Ensayos Clínicos y generar un referente adecuado para dar respuesta a las dificultades más frecuentes por las que se cuestionan la validez de los estudios tales como protocolos y diseños de tipo inapropiado, recopilación incorrecta de los datos, reclutamiento inapropiado de pacientes, historias clínicas incompletas, análisis inadecuado de los resultados de los ensayos, estudios realizados sin la aprobación de un Comité de Ética e independientemente y/o de las Autoridades Sanitarias, obtención del consentimiento informado de los pacientes.

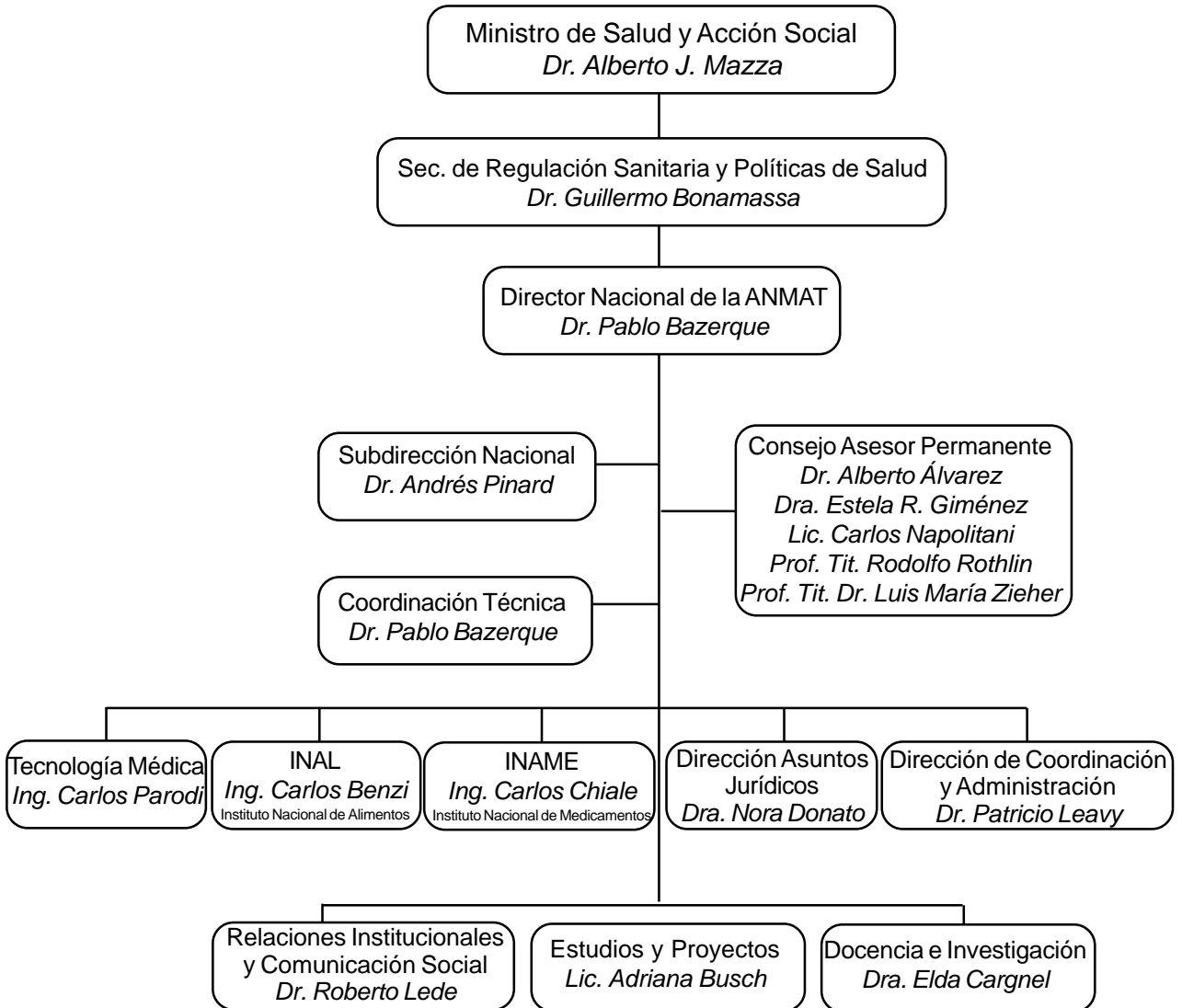
Dado que esta Administración Nacional aboga permanentemente para estimular y concienciar a la comunidad de investigadores en la aplicación de las normas de Buenas Prácticas en la Investigación Clínica, vemos con beneplácito la constitución de la GCP-RA y creemos que la misma contribuirá eficazmente con sus objetivos a mejorar la calidad de los estudios de investigación clínica que se lleven a cabo en nuestro país.

ANMAT EN FERICAES

En los días 2, 3, 4 y 5 de septiembre se desarrolló la Feria Internacional de la Salud (FERICAES). La cita fue en el Centro Costa Salguero (Salguero y el río) y fue organizada por la Cámara Argentina de Empresas de Salud.

Y como siempre que el tema sea «la salud», la ANMAT estuvo presente con su stand, en donde se pudieron encontrar las actividades y los datos e informaciones sobre lo referente a esta Institución.

ANMAT presenta su nuevo
-ORGANIGRAMA-
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica



INVESTIGACIONES AUTORIZADAS

ESTUDIO «ORACLE» Antibioticoterapia en la Amenaza de Parto Prematuro

Dr. Roberto Lede

(Coordinador para América Latina)

Establecer una estrategia para reducir la incidencia de partos prematuros, es probablemente, la prioridad individual más relevante de la medicina perinatal de hoy. Una intervención exitosa reduciría la demanda de cuidados intensivos neonatales, la mortalidad neonatal, así como la grave mortalidad neonatal, así como la grave morbilidad inmediata y mediata, tal como el retraso mental que tal evento puede acarrear. En la Argentina, la tasa de nacimientos prematuros alcanza valores entre el 7 y el 16% del total de nacimientos. Esto representa unos 49.000 a 112.000 niños que demandan asistencia preferencial y presentan un riesgo elevado de muerte o de morbilidad a corto o largo plazo.

Existen evidencias que sugieren una relación casual entre parto prematuro, con o sin roturas prematuras de membranas, e infección genito-urinaria clínica o subclínica. La acción bacteriana promovería la síntesis de prostaglandinas favoreciendo la maduración cervical y la actividad uterina.

La evidencia científica disponible, basada en investigaciones clínicas aleatorizadas, no es concluyente con respecto al rol de los antibióticos en la detención del parto prematuro. Para responder a esa inquietud, en la Universidad de Leicester, Reino Unido, se programó

una investigación multicéntrica que invitó a participar a centros de América Latina.

El estudio ORACLE está diseñado para probar la hipótesis que el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro de las pacientes que presentan parto prematuro idiopático, con o sin rotura prematura de las membranas ovulares, reduce la morbimortalidad neonatal.

ORACLE es un estudio dobleciego, placebo controlado, aleatorizado, factorial, de características fuertemente pragmáticas. Es decir, pretende recrear el escenario clínico cotidiano que enmarca la asistencia de las pacientes con amenaza de parto prematuro.

Intervenciones en prueba

Se programan cuatro intervenciones: 1.- amoxicilina + ácido clavulánico; 2.-eritromicina; 3.- ambas; 4.- placebo. La eritromicina se administra por vía oral (comprimidos) con cubierta entérica 250 mg. por dosis; la combinación amoxicilina + ácido clavulánico, vía oral (comprimidos), a razón de 375 mg. por dosis. Se indica una dosis cada 6 horas durante 10 días o hasta el parto si éste ocurre antes. Las cuatro intervenciones posibles permiten comparar a cada antibiótico versus el placebo y proveer evidencias

sobre si los antibióticos utilizados poseen efectos aditivos.

Participantes

El estudio incorpora a pacientes con las siguientes características:

a) Inclusión: Mujeres embarazadas con menos de 37 semanas de gestación, con sospecha o diagnóstico de parto prematuro o rotura prematura de membranas ovulares. Duda concreta por parte del médico sobre si corresponde tratarlas con antibióticos.

b) Exclusión: 1) si ya le fueron administrados antibióticos, o por alguna razón se piensa que son necesarios, o existe una opinión contraria a indicarlos para la prevención del parto prematuro; 2) decisión de permitir el parto prematuro; 3) prematurez no tan marcada como para causar preocupación; 4) contraindicaciones especificadas por el médico tratante, tales como antecedentes de alergia, ictericia o el uso de teofilina, carbamazepina, digoxina o disopiramida, antihistmínicos, terfenamida o astemizole.

Asignación de la intervención

La ubicación de las pacientes en las series de tratamientos se realiza mediante la asignación correlativa de paquetes

de medicación numerados aleatoriamente.

Medidas de resultados

1. Medidas principales

- Muerte o morbilidad neonatal severa desarrollada antes del alta hospitalaria.
- Enfermedad pulmonar crónica (definida como la necesidad de recibir oxigenoterapia a la 36ª semana posconcepcional).
- Examen ultrasonográfico transfontanelar que muestre patología cerebral severa antes del alta hospitalaria.

2. Medidas secundarias

- Nacimiento antes de la 37ª semana de gestación.
- Edad gestacional al parto.
- Peso al nacer.

- Síndrome de dificultad respiratoria.
- Signos clínicos de infección neonatal confirmados por hemocultivo.
- Necesidad de tratamiento con surfactante.
- Tiempo con ARM con demanda de oxígeno >21%.
- Enterocolitis necrotizante.

Tamaño muestral

Para responder con la suficiente confiabilidad científica a las medidas principales de resultado se necesita completar una muestra de 10.000 pacientes. El estudio se inició en el Reino Unido en 1996. La implementación y recolección en la Argentina se acaba de iniciar a partir del protocolo por parte de la ANMAT (Disp. 2610/97).

Aspectos éticos

ORACLE responde a las Buenas Prácticas de Investigación Clínica y está avalado por Comités de Ética independientes, tanto en el Reino Unido como en la Argentina. ORACLE es absolutamente independiente de la industria farmacéutica.

Coordinación ORACLE

Centro Rosarino de Estudios Perinatales;

Tel.: 041-483887

Fundación Miguel Margulies de Estudios Perinatales; Tel.: 01-8246095.

ARTÍCULOS ORIGINALES

Buenas Prácticas Estadísticas en el Ensayo Clínico

por Armando Garsd, Ph. D.*

Introducción

El propósito fundamental del proceso de desarrollo clínico de una nueva droga terapéutica es investigar si existe un rango de dosis y un esquema de empleo en los cuales se pueda probar, de manera evidente, que la droga es a la vez segura y efectiva dentro de un contexto aceptable de riesgo y beneficio. Esta evidencia debe ser sustancial y no anecdótica, y por lo tanto debe ser de carácter estadístico. En la práctica, no obstante, existe un margen lógico de ambigüedad y de interpretación

de todos estos conceptos, por lo que las entidades regulatorias de la actividad biofarmacéutica se ven necesitadas de prescribir en parte qué estadísticas son aceptables y cuáles no lo son. Por ejemplo, en los Estados Unidos, la estadística del ensayo clínico está en parte regulada por código¹.

Pero el carácter universal de la estadística trasciende los países. En este momento de globalización del ensayo clínico se observan esfuerzos por armonizar criterios estadísticos para el diseño, monitoreo y análisis de esos ensayos. Así, por ejemplo, la Unión

Europea, Japón y los Estados Unidos acaban de producir una segunda versión de lo que bien podrían denominarse «buenas prácticas estadísticas en el ensayo clínico». Este documento es de lectura esencial para quien desee iniciarse en investigación clínica de gran escala².

En términos estadísticos, el documento no contiene conceptos nuevos. Su importancia reside en que universaliza ciertos enfoques estadísticos que hasta ahora no eran tenidos en cuenta o habían sido de aplicación en algunos países y en otros no. En el presente trabajo

rescatamos algunos de estos conceptos que nos parecieron relevantes dentro de los estudios clínicos locales.

Evitar sesgos

Las dos técnicas de diseño más importantes para evitar sesgos en los resultados de un estudio clínico son la preservación de la incógnita (blinding) y la aleatorización (randomization). El documento establece numerosos estándares para preservar mínimamente la validez de esas maniobras. En esencia, el documento asigna a la estadigrafía un rol activo en la detección de fallas en la conducción de un ensayo que podría comprometer el análisis estadístico ulterior. Por ejemplo, define como normativo que al generar la aleatorización los tratamientos se asignen por números de paciente a recibirlo y no por código (A o B, en el caso de una comparación entre dos tratamientos).

Triple ciego

El documento indica la conveniencia de que el análisis estadístico se efectúe primero manteniendo los tratamientos en incógnita; o sea, sin conocer específicamente cuál tratamiento recibió cada grupo de pacientes. El carácter de este pre-análisis es decisivo en un sentido técnico, ya que al cabo del mismo se debe decidir, entre otras cosas, sobre la exclusión de pacientes, transformaciones de los datos y valores extremos inaceptables. De esta manera, el documento plantea mantener inicialmente al mismo estadígrafo dentro de la hipótesis de nulidad (de igualdad de tratamientos), y por lo tanto dentro del principio de que toda maniobra estadística debe ser independiente del tipo de tratamiento que la origine. El reporte incluso sugiere que los detalles de tabulación estadística debieran estar concluidos antes de proceder al análisis estadístico final, a tratamiento abierto.

En rigor, el tema del análisis estadístico con preservación de incógnitas ha sido motivo de debate en la comunidad estadigráfica³. Pero, por problemas técnicos en la implementación de esa práctica, particularmente de tiempo y verificación, no hay consenso al respecto y rara vez se lleva a cabo⁴. El documento constituye un avance porque, si bien no requiere la realización del triple ciego, enfatiza su utilidad y la necesidad de reportarlo por separado como fundamento de maniobras ulteriores con los datos.

Presencia estadigráfica durante el estudio

El documento reconoce la necesidad de que ciertos estudios de interés a la salud pública sean

seguidos de cerca por un comité independiente de monitoreo abierto de los datos, que incluya a un estadígrafo ajeno al análisis en sí. Una de las tareas de este comité es detener el ensayo durante su transcurso si la superioridad del tratamiento en estudio queda claramente demostrada o si resulta estadísticamente inverosímil que se halle una diferencia relevante entre tratamientos como así también si existieran efectos adversos inaceptables.

El documento establece criterios estrictos sobre el proceder y composición del comité de monitoreo. En particular, se establece que sus funciones específicas quedan definidas de antemano en el protocolo, manteniendo de allí en más actas minuciosas de cada reunión, quienes votan y cómo se toma la decisión de detener el ensayo. El margen operativo de este comité queda limitado taxativamente por el principio de que un ensayo debería ser detenido sólo por razones éticas o si la potencia estadística del mismo se torna inaceptable. El comité puede sugerir modificar un ensayo, pero la instancia de incluir más pacientes queda, en primer término, en manos del estadístico del estudio. Nótese al respecto que existen métodos estadísticos para revisar el tamaño muestral de un ensayo sin conocimiento de los códigos alimentarios.

El rol de la estadística durante el desarrollo de un estudio no es un tema nuevo y ya ha sido explayado en trabajos de interíes estadigráfico y general⁵⁻⁶. Una vez más, el documento está a la vanguardia de la práctica al establecer la normativa preferida de acción y la presencia del estadígrafo durante la realización del estudio.

Buenas equivalencias terapéuticas

El documento establece una clara distinción estadística entre eficacia terapéutica. La sutileza de la diferencia entre esos dos conceptos es bien conocida en la comunidad de estadígrafos, pero no siempre se ha sabido o se ha podido comunicar a otros investigadores.

Ocurre que la noción estadística de equivalencia difiere de la idea de igualdad. De ese modo, dos tratamientos, aun sin ser idénticos, pueden sin embargo ser considerados equivalentes si la diferencia entre ellos es insignificante en cierto sentido. Esa simple distinción presenta no sólo dificultades técnicas, ya que necesariamente resulta en procedimientos estadísticos especiales, sino cuestionamientos más profundos, ya que lleva a preguntarse porqué dos tratamientos han de ser equivalentes y no iguales y, más específicamente, si el ser equivalentes tiene implicaciones en los problemas prácticos y concretos planteados por los datos.

En verdad, y sin entrar en detalles técnicos, el típico planteo estadístico de hipótesis nula e hipótesis alternativa es aquí claramente inadecuado, ya que para probar equivalencia se debe rechazar la hipótesis alternativa, no la hipótesis de nulidad. Esto origina una dificultad lógica que se propaga a todos los niveles de trabajo estadístico, incluyendo diseño, estimación de tamaño muestral y análisis de datos. Como consecuencia, los métodos estándar son generalmente incorrectos para analizar casos de equivalencia terapéutica⁷⁻⁸.

La distinción entre eficacia y equivalencia de eficacia está, en nuestra opinión, muy demorada en la práctica estadigráfica y el lúcido planteo del documento es un hito de importancia para el trabajo futuro.

Ajustar por multiplicidad de respuestas

La necesidad de ajustar los valores de significatividad p en estudios con múltiples respuestas (multiple endpoints) se ha venido discutiendo por años en la literatura médica. Por ejemplo, las normas y lineamientos de los editores de publicaciones biomédicas aconsejan evitar el uso exclusivo de valores p de evaluación inferencial⁹.

Algunas publicaciones médicas evalúan, cada tanto, la parte estadística de sus propios arbitrajes. La falta de ajuste por multiplicidad es una de las fallas estadísticas más comunes en la presentación de trabajos publicados o a publicar¹⁰⁻¹¹.

El problema es que la multiplicidad no es un tema sencillo de manejar. En parte, no hay consenso sobre qué técnicas usar o de cómo aplicarlas y es, además, un tema indeseable porque su aplicación suele eliminar la significatividad estadística de respuestas que eran significativas consideradas por separado¹²⁻¹³. O sea, que, para resultados débiles, su aplicación puede ser nefasta a los ojos del investigador clínico, entrenado a reportar resultados positivos.

No obstante, el documento es definitivo: en presencia de respuestas múltiples se debe ajustar por multiplicidad. Caso contrario, se debe explicar porqué no se ajustó.

Prescripciones analíticas

Decíamos al comienzo que en algunos países la estadística del ensayo clínico está en parte regulada por código. Esta regulación es parcial porque no es posible normalizar íntegramente el arte y ciencia del análisis de datos. La cantidad y variedad de problemas estadísticos que se presentan en la práctica es de tal magnitud que sería imposible prescribir una guía para resolverlos. A su vez, la disciplina estadística avanza

permanentemente. Métodos nuevos y potentes aparecen constantemente y el advenimiento de computadoras de alta capacidad permite efectuar más y más pruebas estadísticas exactas que de otro modo deberían resolverse por aproximación.

En el término de análisis, el documento no dictamina cómo hacer las cosas bien sino que adquiere un tono más académico, limitándose a ofrecer sugerencias metodológicas que orienten, en términos generales, la labor estadigráfica.

El documento presenta numerosas sugerencias de cómo abordar el análisis estadístico de un estudio. Algunas son sumamente instructivas, porque sugieren los enfoques que las agencias reguladoras verían, en principio, con beneplácito. Por ejemplo, se recomienda que el análisis del efecto tratamiento se haga primero sin incluir la interacción entre centro y tratamiento. Esto se debe a que la potencia en la detección del efecto tratamiento se ve comprometida por la inclusión de términos interactivos. Si en ese análisis previo aparece un efecto tratamiento, entonces se sugiere abordar los aspectos interactivos. El documento reconoce que las pruebas estadísticas de significatividad de las interacciones en estudios diseñados para detectar efectos de tratamiento tienen baja potencia. Estas es una de las razones por la cual algunas entidades regulatorias piden que se reporte toda interacción llamativa, incluso aquellas con sólo leve tendencia a la significatividad estadística.

Notas

* Ex senior Biostatistician, United States Food and Drug Administration. Lecturer in Statistics NIH-FAES. Consultor y profesor de estadística, Universidad de Buenos Aires y Lincoln University College. Correspondencia: A. Ferreyra 4059 (1636), La Lucila, Provincia de Buenos Aires.

¹ United States Code of Federal Regulations. Vol. 21 (21CFR); 1990. United States Printing Office, Washington D.C., USA.

² International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Step 2 of the ICH Process, 16 January 1997. Draft Consensus Guideline. Statistical principles for clinical trials. (Documento disponible electrónicamente en web site: www.pharmweb.net/pwmirror/pw9/ifpma/ich5.html, o impreso en The Federal Register, may 9, 1997).

³ Gotzsche, P.C. 1996. Blinding during data analysis

and writing of manuscripts. *Controlled Clinical Trials*, 17: 285-290.

⁴ Pocock, S.J. 1996. Discussion of P.C. Gotzsche's paper. *Controlled Clinical Trials*, 17:292-293.

⁵ Ellenberg, S.S., Geller, N.L., Simon, R. and Yusuf, S., (eds.), 1993. Proceedings of "Practical issues in data monitoring of clinical trials", Bethesda, Maryland, USA. 17-28 January 1992. *Statistics in Medicine*, 12:415-615.

⁶ De Mets, D.L., Fleming, T.R. Whitley, R.J., et al, 1995. The data and safety monitoring board and acquired immune deficiency syndrome (AIDS) clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 16:408:421.

⁷ Chow, S.C., and Liu, J.P., 1992. Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies. M. Dekker, pp. 88-90.

⁸ Blackwelder, W.D. 1981. Proving the "null hypothesis"

in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*. 3:345-353.

⁹ International Committee of Medical Journal Editors, 1993. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Journal of American Medical Association*. 269:2282-86.

¹⁰ Gore, S.M., Jones G., and Thompson, S.G. 1992. The Lancet's statistical review process: areas for improvement by authors. *The Lancet*, 340:100-102.

¹¹ Pocock, S.J., Hughes, M.D., and Lee, R.J., 1987. Statistical problems in the reporting of clinical trials. *The New England Journal of Medicine*, 317:426-432.

¹² Zhang J., Quan, H., Ng, J., and Stepanavage, M.E., 1997. Some statistical methods for multiple endpoints in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 18:204-221.

¹³ Hochberg, Y., and Tamhane, A.C., 1987. Multiple comparison procedures. New York: John Wiley & Sons, Inc..

FICHA FARMACOTÉCNICA

FLUOXETINA

Categoría: Antidepresivo, antiosesivo.

Aceptado en el tratamiento de la depresión mayor y para aliviar los síntomas en los desórdenes obsesivo-compulsivos.

Mecanismo de Acción y Efectos: Fluoxetina es un potente y selectivo inhibidor de la recaptación de la serotonina (5-HT), pero no de la recaptación de la norepinefrina en el Sistema Nervioso Central.

Debido a la inhibición de la recaptación mencionada, producida por el fármaco, se logra aumentar la función serotoninérgica.

Como consecuencia, los receptores 5-HT₁ son desensibilizados por la administración crónica de fluoxetina.

El fármaco no interactúa directamente con los receptores serotoninérgicos, ni muscarínicos,

ni histaminérgicos, ni alfa-adrenérgicos.

La fluoxetina, a diferencia de la mayoría de la medicación antidepresiva, no parece causar "downregulation" (desensibilización) de receptores post-sinápticos beta-adrenérgicos.

Otros efectos: Este medicamento tiene un efecto anoréxico y en potencia puede causar pérdida de peso proporcional al grado de obesidad inicial.

Absorción: Es bien absorbido y sufre un pequeño efecto de primer paso hepático. Los alimentos no afectan mayormente la absorción, sin embargo puede existir una ligera disminución de la misma.

Distribución: Raramente atraviesa la barrera

hemato-encefálica.

Unidad a proteínas plasmáticas: Es alta, del 94,5%.

Biotransformación: Es metabolizada en el hígado, por demetilación, a su metabolito activo norfluoxetina y a otros metabolitos no identificados.

Vida media: Eliminación:

- Fluoxetina: 2 a 3 días.
- Norfluoxetina: 7 a 9 días.

Comienzo de la acción farmacológica: Entre la 1ª y la 4ª semana.

Tiempo para alcanzar el pico de concentración: Entre 6 a 8 horas después de una administración única de 40mg..

Pico de concentración sérica:

- 1) Dosis única de 40mg: Cantidad de Fluoxetina: 15 a 55 nanogramos/mililitro.
- 2) Dosis múltiple de 40mg/día, durante 30 días.
Cantidad de Fluoxetina: 91 a 302 ng/ml.
Cantidad de Norfluoxetina: 72 a 258 ng/ml.

Eliminación: 1) Renal: 80% es excretada en la orina.

2) Biliar: Aproximadamente 15% se excreta en las heces.

3) En diálisis: Este medicamento no se remueve por diálisis debido a la alta unión a proteínas plasmáticas.

Embarazo y reproducción:

-Fertilidad: No existen evidencias de efectos sobre la fertilidad, según estudios realizados en ratas a las que se les administró Fluoxetina dosis entre 5 a 9 veces el máximo de dosis usadas en humanos.

-Embarazos: Si bien no se han realizado estudios en humanos, estudios realizados en animales no han mostrado que la fluoxetina cause efectos adversos en los fetos.

Estudios realizados en ratas a las que se les suministró altas dosis de fluoxetina, demostraron una ligera disminución de la

sobrevivencia neonatal, probablemente debido al efecto anorexígeno del fármaco y a la consecuente disminución del peso de la madre.

La fluoxetina, según la Food and Drug Administration, se encuentra dentro de la Categoría B de fármacos.

Lactancia: La fluoxetina pasa a la leche materna, por lo que no es recomendado su uso en madres que amamenten.

Pediatría: No existe información disponible respecto a la relación edad del paciente-efecto del fármaco. Por lo tanto, no ha sido usada en la población pediátrica. Su seguridad y eficiencia no fue establecida.

Geriatría: Los estudios realizados no han demostrado la existencia de problemas específicos con esta medicación.

Interacciones

Medicamentosas:

Combinaciones de fluoxetina con cualquiera de la medicación que se detalla debajo, dependiendo de la concentración, puede interactuar con este fármaco.

- Alcohol
- Antidepresivos tricíclicos, o Maprotilina, o Trazodona: La concentración plasmática de estos medicamentos puede aumentar al doble con su uso concurrente con fluoxetina. Algunos recomiendan, en estos casos, la reducción de la dosis de los antidepresivos tricíclicos.
- Diazepan: El uso concurrente puede aumentar la vida media del Diazepan en algunos pacientes, pero la respuesta psicomotriz y fisiológica puede no ser afectada.
- Medicamentos con alta unión a proteínas plasmáticas: Los anticoagulantes y los digitálicos o la Digoína cuando son administrados junto con fluoxetina deben ser cuidadosamente monitoreados debido al posible desplazamiento de la medicación de sus sitios de unión. Esta situación daría como resultado el incremento de la concentración plasmática de droga libre y por ende el incremento del riesgo de efectos adversos.
- Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO), incluyendo fuazoline, procarbazona, y

selegiline: el uso concurrente de estos fármacos con Fluoxetina podría conducir a un estado hiperserotonérgico, potencialmente letal, conocido como "Síndrome Serotoninérgico". El síndrome puede manifestarse por: cambios del estado mental (confusión, hipomanía), falta de descanso, mioclonía, hiperreflexia, diaforesis, temblores, diarrea, falta de coordinación y/o fiebre. Basado en la experiencia con antidepresivos tricíclicos deberían pasar al menos 14 días desde el final de la toma de IMAQ y el comienzo de la toma de Fluoxetina. Sin embargo, debido a la gran vida media de la Fluoxetina y de su metabolito activo, deben transcurrir al menos cinco semanas entre la discontinuación de la Fluoxetina y la iniciación de la terapia con IMAQ.

- Fenitoina: En casos de administración conjunta se sugiere el monitoreo constante, debido a que se han reportado elevadas concentraciones plasmáticas de fenitoina que provocan síntomas de toxicidad.
- Triptofano: La toma simultánea de estos dos fármacos puede traer aparejado agitación, trastornos en el descanso y problemas gastrointestinales.

Consideraciones Médicas y Contraindicaciones:

La relación riesgo-beneficio debe ser considerada cuando los pacientes a tratar presenten alguno de los siguientes problemas:

- Trastornos del funcionamiento hepático: en estos casos, la metabolización de la Fluoxetina se demora, por lo tanto se recomienda la disminución de la dosis o de la frecuencia de administración del fármaco.
- Trastornos del funcionamiento renal: en aquellos pacientes con enfermedades renales, la excreción de la Fluoxetina puede retrasarse por lo que se recomienda la disminución de la dosis o de la frecuencia de administración del fármaco.
- Pacientes con Diabetes mellitus: En estos casos, el control glicémico puede ser alterado.
- Sensibilidad a la fluoxetina.
- Debe tenerse especial precaución en aquellos pacientes debilitados o que están siendo medicados con varios fármacos de acción sobre el Sistema Nervioso Central

debido a que pueden ser más susceptibles a ataques inducidos por la fluoxetina.

Monitoreo del paciente:

Debe realizarse un cuidadoso seguimiento de aquellos pacientes con tendencias suicidas, especialmente en las etapas tempranas del tratamiento o sea, en la fase previa a que la fluoxetina alcance el pico de máxima efectividad, prescribiendo la mínima dosis posible, que evite la sobredosis pero que asegure el efecto terapéutico.

1) Efectos que requieren atención médica:

- De baja incidencia: escalofríos causados por fiebre, dolores articulares o musculares, rash cutáneo, picazón.
- De rara incidencia: reacciones alérgicas, hipoglicemia, hiponatremia (falta de energía), manía o hipomanía (estado de excitación inusual), ataques, inflamación glandular.

2) Efectos que sólo en caso de persistir requerirán atención médica:

- De incidencia frecuente: ansiedad, nerviosismo, diarrea, mareos, dolor de cabeza, sudoración infrecuente, insomnio, náuseas.

De incidencia menos frecuente: sueños anormales, cambios en el sentido del gusto y de la visión, dolor de pecho y de la visión, constipación, tos, disminución del apetito o pérdida de peso, disminución de la concentración, decrecimiento de la habilidad o vigor sexual, sequedad bucal, enrojecimiento cutáneo especialmente en cara y cuello, dolor menstrual, debilidad, cansancio, vómitos.

Dieta y nutrición: la fluoxetina debe ser tomada con las comidas para disminuir los posibles trastornos estomacales.

Dosificación:

En pacientes adultos y gerontes: la dosis oral inicial debería ser de 20mg/día en una toma matutina.

Luego de varias semanas de tratamiento, la dosis puede incrementarse según la tolerancia y la necesidad.

La dosis máxima recomendada en adultos es de 80mg de base/día.

Debido a la alta vida media de la fluoxetina

y de la norfluoxetina no se reflejan cambios en el plasma durante varias semanas.

Es poco probable que luego del cese de la terapia con este medicamento puedan aparecer efectos atribuibles a la suspensión de éste; sin embargo, podrían reaparecer síntomas de depresión. Aquellos pacientes potencialmente suicidas, no deberían tener libre acceso a altas cantidades del fármaco ya que, especialmente aquellos que abusan del alcohol, pueden continuar con sus tendencias suicidas aún después de que hayan observado una significativa mejoría.

Algunos médicos recomiendan utilizar las mínimas dosis posibles para llevar a cabo el tratamiento.

La ANMAT ha aprobado 38 productos en forma farmacéutica de solución, jarabe, grageas, comprimidos y comprimidos recubiertos, de los cuales no todos ellos están a la venta.

Ref: Material bibliográfico seleccionado de Drug Information for Health Care Professional, 17th Edition.

**SUSCRIPCIÓN PARA RECIBIR EL BOLETIN PARA
PROFESIONALES DE LA ANMAT**

Nombre y Apellido.....

Domicilio.....

Piso..... Localidad.....

Cod. Postal..... Provincia.....

Teléfono..... Fax.....

Profesión..... email.....

Observaciones.....

.....

Firma.....

ARTÍCULOS COMENTADOS

«Evidencias» y marketing

Si usted prescribe medicamentos, la industria farmacéutica está interesada en usted. Así comienza un interesante artículo de Trisha Greenhalgh, publicado en la edición del 23 de agosto de 1997 del British Medical Journal, en el cual se propone brindar al médico asistencial pautas para evaluar las evidencias científicas sobre eficacia de las drogas.

Mucha de la publicidad dirigida a los profesionales especula con la poca información que estos poseen sobre la fortaleza de las aseveraciones científicas, permitiendo que se les presenten como equivalentes evidencias que no lo son. Este es el caso al informar los efectos de determinada droga en función de investigaciones no controladas y expresadas en términos de «antes y después» o de comparaciones de dudosa equivalencia. El autor insiste en que la eficacia de las drogas debe ser expresada en claros términos de **seguridad, tolerabilidad, eficacia y precio**. Los puntos finales que se consideran para determinar esas cualidades deben ser clínicamente importantes y, en el caso de utilizarse puntos finales intermedios, éstos deben estar claramente justificados.

Destaca que no debería permitirse que la literatura promocional de menor jerarquía científica (procedente de estudios sin controles adecuadamente seleccionados), influya en la práctica de la medicina. Para ello, el médico asistencial, receptor directo de aquella literatura, debe capacitarse para interpretarla apropiadamente.

En la selección de la conducta a aplicar, el médico establecerá el verdadero objetivo final de la misma: curación, prevención de la recurrencia, recuperación de limitaciones funcionales, profilaxis de complicaciones futuras, paliativo. Para cada una de ellas existen conductas diversas, no siempre dependientes de la administración de una droga.

Muchas investigaciones presentan sus resultados en términos de diversos puntos finales intermedios. La razón de ello es que la frecuencia con la que ocurren es sustancialmente mayor que

la de los puntos finales importantes (ej.: muerte), con lo que se reduce la duración y el tamaño muestral necesario en las investigaciones que los consideran. Esto tiene su correlato directo en la reducción del costo total de la investigación. Pero, destaca el autor, la evidencia así conformada no es la que el médico asistencial necesita para la óptima atención de sus pacientes. Los puntos finales intermedios más frecuentemente utilizados por la publicidad farmacéutica son ciertas medidas farmacocinéticas (ej: curvas de concentración de la droga y sus metabolitos en la sangre), concentración inhibitoria media in vitro, apariencia macroscópica de tejidos (ej.: erosiones mucosas observadas por endoscopía), modificaciones en el nivel de algún marcador biológico (ej.: PSA), cambios en la apariencia radiológica, etcétera. El problema es que los puntos intermedios no son el objetivo de los tratamientos indicados, introduciendo una evidente distorsión entre el motivo de tratar y el objetivo a lograr. En algunas circunstancias es inevitable tener que aceptar un punto final intermedio para evaluar la eficacia de una droga. Este debe reunir una serie de condiciones para resultar aceptable, tales como ser clínicamente importante, reproducible, clínicamente observable, fácilmente cuantificable, evaluable y sensible a la relación dosis-respuesta. Además, debe ser un predictor comprobado del daño o del riesgo de padecerlo y poseer la sensibilidad apropiada para revelar a la mayoría de quienes padecerán el daño así como una especificidad tal que permita excluir a los que no lo padecerán. Sus valores de pronóstico deben permitir evaluar apropiadamente el riesgo individual.

El médico asistencial debe ser cauteloso

con toda aquella publicidad médica que no justifique adecuadamente el punto final empleado. El autor menciona un ejemplo del uso inapropiado de un punto final al comentar la situación ocurrida con el conteo de linfocitos CD4 en el monitoreo de la progresión del SIDA en pacientes HIV positivos. Fue utilizado en la investigación clínica aleatorizada CONCORDE, que comparó el comienzo temprano y tardío del tratamiento con zidovudina en pacientes HIV positivos pero clínicamente asintomáticos. Estudios previos habían mostrado que comenzar precozmente el tratamiento llevaba a un descenso más lento del recuento de linfocitos CD4 (una variable que se había mostrado que disminuía con la progresión del SIDA), y se asumió que un recuento más elevado representaría mayores probabilidades de sobrevivir. Sin embargo, el CONCORDE demostró que aunque el recuento disminuya con mayor lentitud al tratar precozmente, la supervivencia a los tres años era la misma. Estudios posteriores mostraron que una determinada combinación de factores (relación células CD4:C29; intensidad de la fatiga y la concentración de hemoglobina) eran los mejores predictores de progresión. Otros ejemplos de puntos finales intermedios inapropiados, son: extrasístoles ventriculares prematuras como predictores de muerte en arritmias cardíacas severas; determinada concentración sanguínea de un antibiótico como predictor de curación clínica de infección; placas observadas con la resonancia nuclear magnética en el monitoreo de la progresión de la esclerosis múltiple.

El autor del artículo sugiere algunas pautas para guiar la entrevista con el representante de la industria (agente de propaganda médica). A saber: recibirlos sólo con cita previa, para así disponer del tiempo necesario para conversar con él; permitir que le presente sólo los productos que tienen que ver con su actividad; tomar a su cargo el desarrollo de la entrevista haciendo las preguntas que considere de interés y exigir que le presenten evidencias publicadas en medios con revisores calificados. Enfatiza en que no hay que dejarse tentar por los impresos promocionales, que generalmente contienen datos no publicados, gráficos tendenciosos, acotaciones parcializadas o

comentarios de celebridades de la especialidad. Cerciórese que al final de la entrevista sobre la presentación de un producto, usted haya satisfecho los siguientes tópicos:

1. **Seguridad:** verificar si la probabilidad de desarrollar efectos adversos serios causados por la droga está adecuadamente documentado.
2. **Tolerabilidad:** una forma apropiada de evaluarla es comparando la proporción de pacientes que deben abandonar el tratamiento con esa droga y cuál con los más relevantes competidores.
3. **Eficacia:** la comparación más importante consiste en cómo se comporta el nuevo producto en relación al que usted utiliza habitualmente. Preste particular atención al tamaño muestral de los estudios que le presentan. Los estudios pequeños pueden distorsionar los resultados. No acepte argumentos teóricos (ej.: mayor vida media y, por lo tanto, mayor eficacia), sin evidencias clínicas concretas que los avalen. No acepte la «novedad» como un valor en sí mismo.

Precio: es importante considerarlo en función de la economía individual y de la de los sistemas de salud. Costos accesibles mejoran el cumplimiento de los tratamientos.

Otro elemento de marketing profusamente utilizado y al que Trisha Grennhalgh aconseja analizar cuidadosamente, es la aceptación a participar en pequeñas investigaciones no controladas o la utilización de productos de muestra. Estas son sólo estrategias de introducción del producto, de mínimo o nulo valor científico.

El autor ensaya una recomendación final en la cual puntualiza que las diferencias entre la ciencia de la evaluación crítica de la evidencia científica y las tácticas de marketing y persuasión aplicadas por la industria farmacéutica deben ser tenidas en cuenta al momento de evaluar un nuevo medicamento.

Redacción y comentarios

Dr. Roberto Lede

Departamento de Relaciones Institucionales