



**Xplore  
Health**  
DISCOVER THE LATEST ON HEALTH RESEARCH



Guía docente:  
Desarrollo de fármacos  
(información básica)

➔ AUTORES



➔ FINANCIADO



European Commission

[www.xplorehealth.eu](http://www.xplorehealth.eu)



## Índice

I. Introducción	3
II. A la vanguardia	3
1. El origen de las ideas para nuevos fármacos	4
2. Investigación interdisciplinar: química / biología / informática	4
3. Fases clínicas	6
4. Procedimientos de inscripción / aprobación / comercialización	7
III. Aspectos éticos, jurídicos y sociales del desarrollo de fármacos	7
1. El consumo de fármacos: ¿escaso, adecuado o excesivo?	8
2. ¿Tratar los síntomas o tratar a la persona?	10
3. El coste económico de los fármacos	11
4. Ensayos clínicos con fármacos para uso humano	12

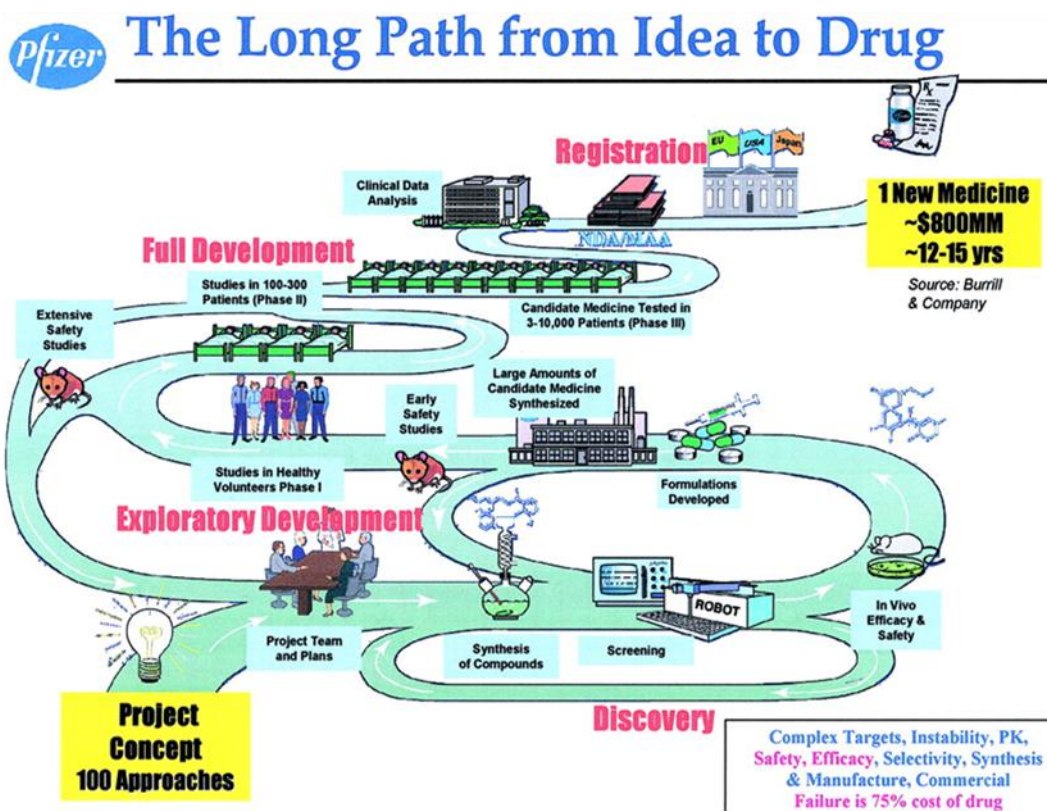


## I. Introducción

Esta guía docente proporciona información acerca del primer módulo de Xplore Health: ¿Cómo se desarrollan los fármacos? Primero se presenta el tema para permitir la preparación de la clase y se proporciona la información necesaria para que las alumnas y los alumnos dispongan de los conocimientos previos necesarios y para organizar las actividades iniciales. Las guías proporcionan información de vanguardia sobre esta área de investigación, así como de los aspectos éticos, legales y sociales del tema.

## II. A la vanguardia

El primer módulo de Xplore Health trata el tema del «descubrimiento de los fármacos» y explora las fases de desarrollo de un fármaco desde un punto de vista científico y técnico. Describe los largos procesos de descubrimiento y desarrollo, desde la investigación científica o la colaboración entre los sectores farmacéutico y biotecnológico con el mundo de la investigación académica, hasta los gastos que implica el desarrollo de un fármaco, sus pruebas finales y la fase de inscripción para su uso. Podemos observar este largo ciclo, que puede durar varios años, en la imagen siguiente.



From: Scott P. Kennedy and B. J. Bormann, *Experimental Biology and Medicine* 231:1690-1694 (2006)



Los puntos siguientes deberían ser objeto de debate entre estudiantes a lo largo de la enseñanza de este módulo:

## 1. El origen de las ideas para nuevos fármacos

El proceso de desarrollo de un nuevo fármaco, desde la idea hasta su salida al mercado, es diferente en cada caso. En el pasado, muchos fármacos se descubrían por casualidad. A finales del siglo XX, el diseño racional de fármacos comenzó a permitir el descubrimiento y desarrollo de fármacos, con las nuevas tecnologías como importantes aliadas para el desarrollo de fármacos nuevos. Los fármacos descubiertos en el siglo XXI pueden generarse desde un mejor conocimiento del funcionamiento de nuestras células y nuestro organismo, así como del análisis del genoma humano y otros genomas.

## 2. Investigación interdisciplinar: química / biología / informática

Los primeros pasos en la investigación para el descubrimiento de fármacos los llevan a cabo en muchos casos equipos interdisciplinares de personas. A menudo, proceden de áreas de las ciencias como la química, la biología y la informática (tanto para predecir las interacciones bioquímicas como para analizar las grandes cantidades de datos resultantes de los experimentos).

Los campos de investigación son:

- **Genómica y bioinformática**

La disponibilidad de las secuencias genómicas de la especie humana y de otras especies permiten a los científicos analizar la posición de los genes en los cromosomas de las especies y, a partir de ahí, a descifrar las proteínas que constituyen el proteoma de cada especie. Todos estos análisis requieren conocimientos profundos de bioinformática, que permite hallar los objetivos, principalmente las proteínas, a los que apuntan trastornos concretos (dianas farmacológicas).

- **Biología estructural y diseño de fármacos**

Las proteínas que constituyen dianas farmacológicas son entidades tridimensionales cuya estructura puede ser determinada gracias a técnicas como la cristalografía de rayos X o la resonancia magnética nuclear. Por medio de ordenadores podemos analizar las interacciones químicas y biológicas con las dianas farmacológicas, diseñar futuros fármacos y, cuando se sintetizan, la estructura de las formaciones que se dan al entrar en



contacto con las dianas farmacológicas para confirmar las interacciones previstas. Este ciclo se conoce como SBDD ('Structure-Based Drug Design') diseño de fármacos basado en la estructura.

- **Química farmacéutica**

Los compuestos químicos de los fármacos deben ser sintetizados en laboratorio para probar las interacciones posibles con las dianas farmacológicas que se asocian a las enfermedades, porque aparecen sobreexpresadas o sin expresar, o no funcionan de manera adecuada en las células. La química farmacéutica permite optimizar los compuestos que muestran cierta actividad inicial (denominados «candidatos potenciales») para desarrollar compuestos con mayor actividad y mejores propiedades (compuestos «cabeza de serie» o «líder»).

- **Criba y farmacología**

Los compuestos «candidatos» y los compuestos «cabeza de serie» pasan normalmente por pruebas de criba con proteínas (ensayos bioquímicos), células (ensayos celulares) y organismos (ensayos fenotípicos). Los compuestos que muestran una actividad relevante en estos ensayos, pasan a un análisis farmacológico adicional de su actividad in vitro e in vivo.

- **Experimentación con animales en el descubrimiento de fármacos**

Antes de que los compuestos cabeza de serie se puedan utilizar como fármacos en la cura de seres humanos, es necesario analizar sus efectos en especies animales. Los análisis farmacológicos in vivo con animales se ven afectados por regulaciones muy estrictas para limitar el número de animales utilizados y para llevar a cabo tales experimentos atendiendo a códigos éticos. Todos los experimentos de investigación con animales de las industrias farmacéutica y biotecnológica deben ser aprobados por comités de ética. Sin embargo, los organismos que aprueban el uso de los fármacos solicitan experimentos con animales (como roedores, canes o primates no humanos) para los proyectos de uso de cada fármaco.

- **Metabolismo, toxicología y seguridad**

Los compuestos cabeza de serie suelen pasar por pruebas de biodisponibilidad. Los compuestos pasan a ser aprobados para análisis en seres humanos cuando se dispone del conocimiento detallado de sus propiedades ADMET (absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicología) tanto en animales como en seres vivos. Las pruebas para los perfiles de seguridad de los fármacos se llevan a cabo en tejido celular o en



animales, a fin de hallar las posibles interacciones adversas y de que los compuestos que se seleccionen dispongan de las mejores propiedades y la menor toxicidad.

Los compuestos que se seleccionan para las pruebas preclínicas de seguridad, deben producirse ya en gran volumen y las impurezas posibles que resultan de estos procedimientos de síntesis se identifican y se separan del principio activo en medios regulados (buenas prácticas de laboratorio: Good Laboratory Practices, GLP).

Solamente se aprobará un principio activo para análisis en seres humanos cuando las impurezas bajen de un cierto nivel de seguridad y una vez que estas impurezas también hayan sido analizadas.

Los principios activos que se postulan y se seleccionan para pruebas con seres humanos se preparan en formas biodisponibles, según la vía de administración (como oral, intravenosa, etc.) Este desarrollo de fármaco suele incluir pruebas de la formulación (principio activo + excipientes) en cuanto a estabilidad, absorción, liberación, etc.

### 3. Fases clínicas

- **Fase clínica I**

En la primera fase se realizan voluntarios sanos para confirmar la seguridad del compuesto observada anteriormente en las pruebas con animales, escalando las dosis para los seres humanos. Se prueban los posibles efectos secundarios de los compuestos, así como los niveles en muestras de sangre y orina. Igualmente, se analizan estadísticamente en varios voluntarios las propiedades ADMET de los compuestos clínicos que se postulan.

- **Fase clínica II**

En la segunda fase el objetivo es encontrar la dosis adecuada. Tras haber probado en la fase clínica I que los compuestos son seguros en diferentes dosis, se llevan a cabo las primeras pruebas de eficacia del compuesto clínico que se postula en pacientes humanos con la enfermedad que se desea tratar bajo condiciones reguladas por los organismos competentes. El propósito de estas pruebas de la fase clínica II es el de determinar la mejor dosis con la que se aprecia efecto terapéutico, así como el margen terapéutico entre el efecto obtenido y el mínimo de efectos secundarios observados. En la mayoría de los casos, estas pruebas de fase clínica II se llevan a cabo bajo condiciones de doble ciego: algunos pacientes reciben el compuesto que se ha analizado, frente a otros que reciben un placebo (del que no se esperan efectos). Ninguna de las personas que realizan las



pruebas o los análisis de los datos resultantes, ni los pacientes mismos, saben en qué grupo (con fármaco o con placebo) se encuentran.

- **Fase clínica III**

En esta fase se pone a prueba la eficacia del fármaco contra la enfermedad y se valida en pacientes humanos. En los estudios exhaustivos de la fase clínica III, que a menudo se realizan en gran número de pacientes de diversos países, se selecciona una dosis efectiva segura a partir de los compuestos que resultan estadísticamente efectivos en varios pacientes tratados en la fase II. Se aplican igualmente condiciones de doble ciego, además de comparar bajo las mismas la eficiencia y la seguridad del compuesto en cuestión con otros que ya hayan sido aprobados contra la misma enfermedad. Tras la fase clínica III, se valida el efecto del compuesto para tratar la enfermedad en pacientes humanos.

#### **4. Procedimientos de inscripción / aprobación / comercialización**

Un fármaco, tras ser aprobado por los organismos competentes de cada país o área geográfica (como la Agencia Europea de Medicamentos, 'EMA', o la Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense, 'FDA'). Estos organismos analizan cuidadosamente la documentación antes de aprobar la entrada de nuevos fármacos al mercado, así como pueden solicitar pruebas adicionales o negar su aprobación por motivos de falta de eficacia o posibles efectos secundarios en humanos.

Cuando un fármaco entra al mercado, su administración a pacientes sólo se realiza bajo receta médica, que determina si un paciente debe tratarse con el mismo y en qué dosis. Las y los médicos analizan los posibles efectos secundarios asociados con el uso del nuevo fármaco e informan de posibles efectos secundarios adversos a los organismos de farmacovigilancia de los distintos países. Si un gran número de pacientes toman un fármaco y se da algún efecto secundario inesperado estadísticamente significativo, el fármaco puede ser retirado del mercado.

### **III. Aspectos éticos, jurídicos y sociales del desarrollo de fármacos**

A continuación proponemos una serie de opiniones y frases para incentivar la discusión en clase acerca de los aspectos éticos, jurídicos y sociales (Ethical, Legal and Social Aspects, 'ELSA') del proceso de desarrollo de fármacos:



## 1. El consumo de fármacos: ¿escaso, adecuado o excesivo?

- **Un mundo demasiado 'medicalizado'**

Parece que cada vez encontramos mas expertos que opinan que vivimos en un mundo demasiado medicalizado. No hay duda de que los medicamentos se vuelven totalmente necesarios cuando los individuos sufren enfermedades o trastornos serios que pueden comprometer seriamente su salud y bienestar. Sin embargo, nos deberíamos preguntar: ¿estamos de acuerdo de verdad con el hecho de que todo pueda ser curado o tratado con fármacos? ¿Le damos la importancia suficiente a elementos como a una dieta variada y una nutrición apropiada, a evitar la vida sedentaria con la práctica regular de ejercicio o deporte, a pasar menos tiempo frente al televisor o el ordenador, a disminuir el consumo de sustancias tóxicas, a compartir más tiempo con los que más queremos y con quien nos sentimos más afines, o a reducir nuestro consumo de fármacos tanto como sea posible?

- **Responsabilidad sobre la salud de uno mismo**

Nuestro organismo es una máquina maravillosa, resultado de millones de años de evolución, pero también tenemos que ayudarlos, teniendo en cuenta el bienestar de nuestra mente, colaborando a que se desarrolle y tomando las decisiones de manera mucho más informadas y de acuerdo con lo que nos proporcione mayor felicidad.

- **Consumo de medicamentos**

La creciente esperanza de vida es directamente proporcional al uso racional de fármacos, en todas las sociedades. Los antibióticos salvan vidas, y su uso apropiado conlleva una correlación directa con una mayor esperanza de vida.

No existen fármacos inocuos en realidad (ni siquiera la aspirina, tan consumida) y es preciso considerar muy seriamente que todos ellos, en mayor o menor medida, comportan efectos secundarios no deseados e inevitables. Y aún no podemos eludirlos. Lo que es más, el riesgo se acrecienta con un mayor consumo. La frase «la dosis hace el veneno» se atribuye al médico, alquimista y astrónomo Paracelso (1493-1541); que pretendía difundir el mensaje de que cualquier producto suministrado en cantidades lo suficientemente altas o en una dosis repetida o continua podría volverse tóxico en algún momento. El consumo de fármacos prolongado se vuelve tóxico. Es importante reducir al mínimo el uso de fármacos en tiempo y cantidad.

El gran consumo (y, a menudo, abuso) de antibióticos ha conseguido alertar a las autoridades sanitarias porque parece que estos fármacos están consiguiendo que los





microorganismos desarrollen una resistencia significativa a los mismos antibióticos que se consumen y a otros similares. No debemos olvidar que los microorganismos son criaturas vivas. Si se adaptan a un entorno hostil, sobrevivirán en él, y en esto son especialmente buenas las bacterias. Hay científicos que creen que los antibióticos disponibles hoy en día pronto dejarán de ser efectivos en las poblaciones en las que se consumen regularmente en grandes cantidades debido a esta resistencia.

- **Programas intensivos de vacunación infantil**

Los programas intensivos de vacunación infantil y el uso masivo de ciertos fármacos, según algunos especialistas, se asocia con el aumento de alergias, en especial en la juventud, debido a reacciones exageradas del sistema inmune que disminuirían los efectos secundarios debidos al uso excesivo de medicamentos desde una temprana infancia. Así puede explicarse el que cada vez más madres y padres se nieguen a vacunar a sus hijos, excepto en circunstancias extremas, porque entienden que en la mayoría de los casos el riesgo supera los beneficios potenciales.

Algunos científicos no están de acuerdo con este punto de vista, sino que opinan que la razón principal es que –por desgracia– algunos progenitores no comprenden del todo los riesgos, que pueden aparecer exagerados por los medios o por algunos facultativos que confundan al público. Las vacunas son necesarias y están recomendadas por la Organización mundial de la salud y por las autoridades sanitarias de muchos países, puesto que han salvado muchas vidas y sus beneficios sobrepasan de manera significativa los riesgos derivados de la no vacunación.

- **Reciclado de fármacos caducados**

Los medicamentos que ya no se necesitan y aún no han caducado no deberían quedarse esperando en nuestro botiquín de casa. Deberían devolverse a una farmacia en la que los entreguen a organizaciones que se encargan de su reutilización (que llevarán esos fármacos a otras áreas del mundo en las que hacen mucha falta). Los medicamentos que ya han caducado no deben tirarse a la basura ni por el váter al circuito de agua séptico, sino que deberían llevarse a puntos de reciclaje en los que se procesarán y descartarán de manera apropiada.

- **Interacción entre distintos fármacos**

Algunos fármacos pueden interactuar de manera negativa con otros fármacos que consuma el paciente. Se trata de un asunto muy serio, dado que esta interacción podría bien reducir la eficacia del fármaco o bien aumentar su toxicidad. Esto aparece descrito en



los prospectos y la publicidad de los fármacos y añade un motivo más de cautela de cara a su consumo.

- **El rol de los consejos médicos y los prospectos**

Hay consejos médicos que deben seguirse siempre que se consuman fármacos. Debería ser siempre así para los fármacos con receta y los pacientes deberían informar a su médico (y a su farmacéutico) de otros medicamentos que puedan estar tomando, al pedir un medicamento en mostrador, sin receta. Las farmacias tienen un sistema de información disponible que informa de posibles interacciones entre los fármacos aprobados. ¿Alguna vez te has preguntado por qué los prospectos suelen advertir que si la paciente está embarazada o así lo cree se debe tomar especial precaución antes de ingerir la medicación? Se podría tratar de un ejemplo de la posible toxicidad mencionada antes, que podría afectar negativamente al feto.

Los prospectos de las cajas de medicamentos contienen una descripción bastante completa, requisito legal, de los efectos beneficiosos esperados del fármaco así como de los posibles efectos secundarios no deseados (llamados normalmente «reacciones adversas»), clasificados en función del riesgo: de los más a los menos frecuentes. Al leer los prospectos con mayor detenimiento, se insta a los pacientes a tener cuidado cuando consumen fármacos. Si se dan reacciones adversas y se informa de ello al médico, se reporta a un sistema centralizado (de farmacovigilancia) del país.

## 2. ¿Tratar los síntomas o tratar a la persona?

Salvo algunas excepciones, la mayoría de los fármacos que se producen pretenden aliviar o suprimir síntomas, pero normalmente no afectan a las causas de la enfermedad (no suelen atacar su causa subyacente). En gran medida, se debe a que las causas de las enfermedades están más relacionadas con el estado de salud general del individuo que con el mal funcionamiento de un órgano concreto del cuerpo, a pesar de que hoy en día las corrientes de investigación biomédica tienden a centrarse más en el posible origen molecular de la enfermedad. Cada vez más ciudadanos recurren para paliar sus problemas de salud a la ayuda de tratamientos de tipo alternativo o terapias «no convencionales», que comportan menos riesgos y menos efectos secundarios no deseados. Esos otros tratamientos, llamados tratamientos «alternativos» o «complementarios» (en particular la homeopatía, la acupuntura y los tratamientos ortomoleculares) están basados en una concepción de la enfermedad o del trastorno con una visión integral de la persona, lo que incluye factores emocionales, nutricionales y ambientales.



El uso de tratamientos alternativos puede comportar riesgos importantes según la enfermedad. Si el paciente invierte cierto tiempo en un tratamiento alternativo y ese tiempo es crítico en cuanto al progreso de la enfermedad, a veces puede terminar siendo demasiado tarde para administrar fármacos convencionales debido al avance de la misma. Esto cobra sentido en enfermedades como las genéticas o el cáncer.

Existen tratamientos alternativos que funcionan porque contienen un principio activo extraído de la naturaleza, como algunas infusiones de hierbas, que se han mostrado efectivos. Quienes se muestran críticos a la medicina alternativa argumentan que falta evidencia clínica de los ensayos médicos como para mostrar la efectividad de tales tratamientos. Por ejemplo, en un estudio publicado en *The Lancet* en 2005 se revisaron más de 100 ensayos clínicos y no se encontraron pruebas de que la homeopatía funcionara mejor que un placebo.

### 3. El coste económico de los fármacos

El coste económico de los fármacos es el alto coste de la investigación, el desarrollo y la producción de las moléculas. Las empresas farmacéuticas tienden a enfatizar en que, en su opinión, el alto coste de las moléculas que constituyen los principios activos de los fármacos lo que causa su coste en general, un coste que puede aumentar globalmente de 900 a 1000 millones de dólares. Esta cifra cubre todo el proceso de investigación, incluyendo innovación, desarrollos, ensayos clínicos, registro y patentes, así como las fases conducentes a la aprobación del fármaco para su uso o su comercialización. No está claro cuales son los costes reales de todo este proceso comparados con el precio de venta al público.

El coste del desarrollo de fármacos es muy alto, y existe un amplio margen de incertidumbre vinculado a todo el proceso. Además, los precios de los medicamentos y los fármacos biotecnológicos se mantienen bajo estricta regulación en muchos países del mundo, lo que no deja mucho margen para que las farmacéuticas equilibren sus inversiones y gastos con los ingresos por venta de productos.

Por otro lado, dado que el tiempo durante el que una empresa puede vender con exclusividad su producto está limitado (el tiempo de validez de la patente), se puede esperar que se quieran amortizar los costes de producción alegados o «supuestos» al máximo. Otra opción para estas compañías es presentar fármacos con una patente a punto de extinguirse como productos «nuevos» en los que sólo se ha modificado la presentación, la fórmula farmacéutica o el modo de liberación, pero no el principio activo



original. En realidad, estos fármacos calificados de nuevos serían fármacos antiguos disfrazados de nuevos.

Ejemplo: Otra forma de hacerlo es la de añadir otros componentes a antiguos fármacos (como la aspirina con vitamina C) que permiten aumentar la cuota de mercado y que se suelen vender a un precio más alto simplemente por ser considerados como «nuevos fármacos».

También es común en la industria farmacéutica que se promuevan y financien la investigación y el desarrollo de fármacos que puedan presentar una ventaja competitiva de cara a otros productos similares de la competencia para aumentar el mercado. Estos también se llaman fármacos 'me-too' («yo-también», en inglés), forman parte de la misma familia, y cuentan con beneficios y riesgos muy similares a los fármacos existentes.

Además, también se dan lo que llamamos enfermedades «raras», denominadas así porque sólo un número muy pequeño de personas las padecen. Por ello, sería muy poco probable que las empresas fabricantes recuperasen siquiera la inversión de comercializarlas. Tal circunstancia da lugar a la cuestión de los «medicamentos huérfanos», así llamados porque se desarrollan para el tratamiento de enfermedades que no disponían de un fármaco anterior.

Cuando se termina el período de validez de la patente de un fármaco, otras empresas lo pueden fabricar y lo suelen hacer a un precio mucho más bajo. Es lo que se conoce como medicamentos genéricos, los que contienen el mismo principio activo que «el de marca» con un precio de venta mucho menor. Esto anima a las autoridades sanitarias de todo el mundo a incentivar la prescripción de medicamentos genéricos, por los importantes ahorros en el presupuesto sanitario del país y de los ciudadanos.

Un informe de Médicos Sin Fronteras titulado 'Fatal Imbalance' (haciendo referencia al balance económico) mostró que ya por el 2001 no había y sigue sin haber opciones terapéuticas efectivas ni investigación en marcha para las enfermedades que afectan en particular a los países pobres y a sus ciudadanos. Probablemente se debe a que la inversión necesaria para investigar tales casos no habría supuesto un beneficio suficiente para las grandes empresas que desarrollan y comercializan estos fármacos.

#### 4. Ensayos clínicos con fármacos para uso humano

Antes de que la venta de un fármaco sea aprobada, debe superar un proceso de aprobación respecto de su eficacia alegada y de su posible toxicidad, primero en laboratorios con animales, después en humanos y por último en individuos afectados por la enfermedad o voluntarios sanos. Este proceso se conoce como «ensayos clínicos». La



organización que concede la aprobación para su venta se conoce como el «organismo regulador». Las empresas de fármacos deben enviar al organismo competente toda la información perteneciente al proceso de fabricación del fármaco, posibles indicaciones sobre su toxicidad o posibles efectos secundarios no deseados, así como los resultados de los ensayos clínicos obligatorios, entre otros requisitos.

Una cuestión importante es la siguiente: ¿los fabricantes envían de verdad al organismo competente todos los resultados extraídos de los ensayos clínicos conducidos sin importar si los resultados obtenidos demostraban la gran eficacia del fármaco o viceversa?

Cuando se realizan ensayos clínicos con voluntarios sanos, la población de estudio que se incluye en los ensayos clínicos de fármacos suele estar compuesta de una muestra de población considerada la «población ideal»: individuos de 20 a 45 años de edad y que gocen de buena salud. Pero, ¿esta muestra es realmente representativa de la población que utilizará en realidad el fármaco cuando se lance al mercado? Probablemente no. A menudo se excluye a la tercera edad y, en muchos casos, será precisamente la población que se convierta en mayor consumidora del nuevo medicamento.

Desde hace ya un tiempo, algunos países en vías de desarrollo (Brasil, India y Sudáfrica, entre otros) han decidido eludir las regulaciones de comercio internacional (es decir, las dictadas por los países más ricos del planeta) en lo que respecta a las patentes de los fármacos y han comenzado a producir genéricos (a muy bajo coste y, por lo tanto, bastante accesibles) para enfermedades graves extendidas en sus poblaciones.

➔ [www.xplorehealth.eu](http://www.xplorehealth.eu)

# Xplore Health

DISCOVER THE LATEST ON HEALTH RESEARCH



➔ FINANCIADO POR:



➔ COLABORADORES DEL PROYECTO:



UM&Asociados

➔ CON LA AYUDA DE



➔ TRADUCIDO POR:

