Estudio clínico de antiasmáticos

J. Marín Pardo y E. Servera Pieras

Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia. Valencia.

Introducción

Aproximadamente el 5% de la población de los países industrializados padece asma bronquial, y hay indicios de que la prevalencia, la gravedad y la mortalidad están aumentando. Estos datos podrían sugerir la conveniencia de no sólo perfeccionar la educación de pacientes y médicos, sino también mejorar los agentes terapéuticos.

Analizar cómo se efectúa el ensayo clínico de fármacos capaces de prevenir, mejorar o curar una enfermedad que se conoce desde 5.000 años a.C. en un corto espacio de tiempo puede parecer temerario; por ello, sólo se revisarán aquí los principales puntos a tener en cuenta.

Antes de iniciar un estudio para valorar la eficacia, la seguridad, la tolerancia y la conveniencia de la utilización de un producto antiasmático es necesario diseñar cuidadosamente el protocolo, puesto que sólo si las condiciones en que éste se desarrolla son correctas, podemos obtener unos resultados que, positivos o negativos, lo importante es que sean reales.

Sabemos que no se puede conseguir en los ensayos clínicos la pormenorización metodológica con que se efectúan los estudios experimentales con espécimen o con animales de laboratorio, donde las condiciones siempre son constantes. Pero también es cierto que si con técnicas muy sofisticadas obtenemos una información que luego no se corresponde con el resultado previsto en los enfermos, no habremos conseguido nada más que tener una comunicación coyuntural.

Selección de los pacientes

Todos los pacientes seleccionados deben ser asmáticos[1], y se tendrá la precaución de excluir a aquellos individuos en los que los silbidos, la disnea y la tos tengan como causa una estenosis de la vía aérea superior, asma cardial, etcétera.

El asma puede ser provocada por una gran diversidad de estímulos, que incluyen el ejercicio, el aire frío, las infecciones víricas y ciertos irritantes inflamatorios. No pueden ser mezclados en un mismo protocolo pacientes cuyas causas desencadenantes no tienen ninguna similitud, y mucho menos, si cabe, aquellos con: *a)* reacciones al sulfito y/o al ácido acetilsalicílico; *b)* los asmáticos ocupacionales, considerados así aquellos en los que un factor físico, químico o biológico del entorno laboral es capaz de desarrollar el cuadro clínico con mayor o menor agudeza o intensidad, y *c)* el grupo de pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Cualquiera que sea el tipo de pacientes seleccionados, es imprescindible que la población sea homogénea, con criterios concretos: *a)* no se deben mezclar sujetos con obstrucción mantenida en condiciones basales con otros que sólo tienen ocasionalmente paroxismos; *b)* la obstrucción debe ser, al menos parcialmente, reversible; *c)* los pacientes deben estar en régimen estable al iniciar el estudio y en las mismas condiciones cuando se efectúan los controles; *d)* no deben tomar ninguna medicación que pueda influir en los resultados, y *e)* debe tenerse una especial atención con enfermos cuyo asma se presenta sólo durante la noche (*morning dipper*), ya que en éstos el estudio debe ser diferente.

Los estudios con pacientes que se encuentran en fase de agudización reúnen una serie de particularidades propias, por lo que constituyen un capítulo aparte: lugar de ensayo diferente, situación basal diferente, respuestas diferentes, necesidad de asociar tratamientos distintos, etc.

Elección del lugar y el momento adecuados para el ensayo

No debemos tampoco pensar que los estudios con enfermos asmáticos son tan claros y efectivos como los del Prof. Fleming con la pe-

nicilina. Debe tenerse en cuenta que la morbidad por asma está condicionada y modificada por múltiples factores que en ocasiones escapan al investigador: puede haber descarga de haba de soja, aumento de la concentración de SO_2, existencia de aparatos de aire acondicionado en el laboratorio, una dieta rica en histamina, vientos huracanados, momento de polinización que puede modificar el estado y la respuesta de los individuos con rinitis o asma susceptibles o tormentas —como las de este último año—, que también condicionan situaciones a tener en cuenta para valorar los resultados. Por tanto es necesario prever en el diseño el período en que se va a iniciar y finalizar el estudio, además de valorar cualquier incidencia ambiental, higiénica o dietética.

Procedimiento del estudio

Duración

Si lo que pretendemos es estudiar la actividad inmediata del producto y su dosis-respuesta deberemos efectuar un estudio a corto plazo (horas) en el que valoraremos la rapidez de aparición de la respuesta broncodilatadora, la intensidad y la duración de la misma así como los efectos indeseables inmediatos.

Si lo que deseamos es valorar la respuesta tardía y la tolerancia, aparición de taquifilaxia y/o efectos indeseables a más largo plazo, debemos efectuar estudios de días, semanas o meses.

Forma de administración del producto

Es imprescindible un seguimiento de qué se toma, cómo y cuándo. La vía oral no suele plantear problemas, pero una inhalación incorrecta a partir del cartucho dosificador (que es la forma más utilizada en la actualidad para los productos antiasmáticos) puede hacer que la cantidad de fármaco que llegue a su destino sea mínima. Por fortuna, las diferentes cámaras de inhalación existentes en el mercado han paliado notablemente este problema. En algunos broncodilatadores inhalados sin gases vehiculizantes es preciso que el paciente sea capaz de inspirar los aproximadamente 100 l/min[2] necesarios para la correcta inhalación del polvo.

Necesidad de placebo

Parece ser norma general que los estudios con broncodilatadores se realicen a doble ciego, tanto si se hacen de forma cruzada como paralela. Esto debe ser así aun cuando se comparan distintos fármacos, ya que en ocasiones existen variaciones circadianas conocidas: por la mañana (de 7 a 12) los asmáticos mejoran espontáneamente y para no considerar que este cambio es consecuencia del producto (falsas positividades) es conveniente compararlo con los resultados obtenidos tras tomar el placebo.

Parámetros a evaluar

Clínicos

La eficacia puede valorarse empleando parámetros clínicos; pero la mejoría en la disnea, la disminución de las sibilancias y la mejoría o desaparición de la tos y de la rigidez torácica, aunque sí pueden ser semicuantificadas no creemos que por sí solas tengan una actividad suficiente.

Funcionales

Las principales alteraciones de la función respiratoria en los asmáticos son consecuencia de la obstrucción de las vías aéreas; por tanto, debemos estudiar funcionalmente estas alteraciones. No nos ocuparemos de los estudios fisiopatológicos para valorar los enfermos con asma aguda y nos limitaremos a opinar sobre los estudios en enfermos asintomáticos o paucisintomáticos.

La primera decisión que se plantea es escoger el test o prueba óptima para efectuar la valoración del producto. Hoy se acepta que quizá la mejor respuesta sería la que proporcionan la «conductancia específica» y la «*compliance* dinámica», pero ambas presentan como inconveniente su gran variabilidad, aunque sean de gran sensibilidad.

En cuanto a la espirometría, que es la ayuda más notable de que disponemos, la American Thoracic Society[3] ofreció normas, ya clásicas, para estandarizar las pruebas y los espirómetros: la técnica es sencilla y los aparatos están actualmente al alcance de todos los laboratorios.

La capacidad pulmonar total (TLC) está limitada por las propiedades elásticas de los pulmones y la pared torácica, y el volumen residual depende del cierre de la vía aérea al final de la espiración. Durante las crisis asmáticas, las vías aéreas se cierran en forma prematura durante la espiración, de manera que la capacidad vital disminuye y el volumen residual aumenta.

El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) es la prueba funcional pulmonar más utilizada porque se calcula con facilidad, el coeficiente de variación de la medición es bastante bajo y existen excelentes valores de referencia para adultos y también para niños. Es uno de los mejores parámetros para investigar los efectos del tratamiento broncodilatador[4]. La valoración de la respuesta dependerá de cómo se efectúe la selección de los grupos, ya que si se consideran las modificaciones en valores relativos (porcentajes), es condición necesaria que el grupo sea homogéneo ya que si, por ejemplo, tomamos un paciente con 400 ml de FEV1, un aumento de 200 ml supone un incremento del 50%, pero si éste tiene 4.000 ml, 200 ml sólo representa el 5%. No obstante, las cifras deben interpretarse con cautela, pues aunque sean bajas no siempre indican estenosis de la vía aérea. El FEV1 puede descender porque la VC se reduce por pérdida de la retracción elástica[5], por colapso excesivo de las vías aéreas grandes en la espiración forzada o quizá por estrechamiento de las vías aéreas extratorácicas[6]. Además, el FEV1 es poco sensible para detectar la obstrucción de las vías periféricas, y puede existir estrechamiento considerable aun siendo éste normal o casi normal. En estas circunstancias, el FEF 25-75, descrito por Leuallen y Fowler[7] y denominado flujo mesoespiratorio máximo, podría ser más sensible, pero tiene un coeficiente de variación superior.

Se considera que el flujo espiratorio máximo (PEF) refleja las modificaciones del tamaño de las vías aéreas grandes. La prueba es esfuerzo dependiente y debe repetirse entre tres y cinco veces y tomar como valor la mayor de las lecturas. Actualmente disponemos de equipos pequeños y menos costosos para uso domiciliario[8]. Las cifras obtenidas con estos aparatos «de bolsillo» se correlacionan bien con la de los neumotacógrafos[9,10]. Como el FEV1, tiene el inconveniente de que en algunos pacientes muy sensibles la propia maniobra necesaria para obtener la espiración forzada puede ocasionar un mayor o menor broncospasmo.

Uno de los inconvenientes que podemos encontrar en todas estas pruebas es que son estáticas, que miden alteraciones de la función que pueden modificar la actividad física, pero no miden específicamente la capacidad de ejercicio; por ello, quizá sería importante cuantificar una respuesta dinámica con una prueba ergométrica que pudiera valorar no de forma indirecta el aumento de la ventilación, sino de forma directa: variación de los litros ventilados y las distancias recorridas o potencias desarrolladas.

Además de las pruebas con cicloergómetro o «tapiz rodante», nos parece especialmente útil por su sencillez la llamada «12 minutos marcha»[11] universalmente aceptada a partir de los trabajos de McGavin.

Valoración de los efectos secundarios

Por desgracia, los fármacos utilizados en la actualidad no están completamente desprovistos de efectos secundarios, efectos que, por otra parte, varían mucho según los pacientes. Por tanto, resulta necesario reflejar fielmente los que van apareciendo en cada caso y su relación con la dosis, pues en ocasiones el aumento de ésta no produce mayor broncodilatación y sí efectos secundarios o bien, a pesar de un aumento evidente de la broncodilatación, provocan efectos secundarios que no justifican los beneficiosos.

Interpretación estadística de los resultados

Fuera de toda cuestión queda la necesidad de realizar un tratamiento estadístico de los datos, es imprescindible utilizar los test adecuados, procurando que las variaciones estadísticamente significativas tengan también valor biológico. Por ejemplo, si todos los individuos de un grupo aumentan de forma mínima (pero semejante) su FEV1, la media aumentará y la desviación estándar será muy pequeña; la significación estadística será importante, pero no tendrá valor, puesto que variaciones inferiores al 15% pueden aparecer espontáneamente. No bastan significaciones altas si no las contrastamos en un contexto clínico. Aunque esta aseveración sea ya un tópico, debemos aceptar que la estadística, utilizada de forma interesada, puede, en lectura superficial, avalar resultados falaces.

Ya para concluir, es preciso señalar que a principios de 1990, inmersos en un contexto que ha hecho decir a alguien tan prestigioso como la Dra. Ann Woolcock[12] que «la elección de fármacos broncodilatadores depende en gran parte de modas condicionadas por la efectividad de las estrategias de mercadotecnia y de las fuerzas económicas», debemos intentar, en la medida de lo posible y al amparo de los conocimientos científicos de que disponemos, buscar el fármaco idóneo y la dosis oportuna para cada paciente asmático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pratter WR. Diagnosis of bronchial asthma by clinical evaluation: an unreliable method. Chest 1983; 84: 42.
2. Warner JO. Treating asthma in preschool children. Br Med J 1988; 297: 154-155.
3. Gardener RM et al. Snowbird workshop on standardization of spirometry: a statement by the American Thoracic Society. Am Rev Respir Dis 1979; 119: 831.
4. Light RW et al. Clinical significance of pulmonary function tests. The one best test for evaluating the effects of bronchodilatador therapy. Chest 1977; 72: 512.
5. Mead J et al. Significance of the relationship between lung recoil and maximal expiratory flow. J Appl Physiol 1967; 22: 95.
6. Lisboa C et al. Is extrathoracic airway obstruction important in asthma? Am Rev Respir Dis 1980; 122: 115.
7. Leuallen EC, Fowler WS. Maximal midexpiratory flow. Am Rev Tuberc 1955; 72: 783.
8. Wright BM. A miniature Wright peak-flow meter. Br Med J 1978; 2: 1.627.
9. Servera E et al. Medida del flujo espiratorio de punta: Utilidad del vitalograph. Med Esp 1985; 84: 181-184.
10. Lebowitz MD et al. Significance of intraindividual changes in maximum expiratory flow volume and peak expiratory flow measurements. Chest 1982; 81: 566.
11. Marín J et al. Evaluation of the effect of IK-6 on the distance covered in 12 minutes. Eur J Respir Dis 1986; 146: 100.
12. Woolcok A. Asthma. En: Murray J, Nadel J, eds. Respiratory medicine. Filadelfia, WB. Saunders, 1988: 1.030-1.068.

DISCUSIÓN

M. PORTA: Al hilo de lo que usted comentaba sobre la carga de haba de soja en el puerto de Barcelona quisiera preguntarle qué impacto pueden tener determinados cambios en las condiciones ambientales cuando se está valorando la efectividad de un fármaco. Creo que sería interesante saber si se estaban realizando ensayos clínicos con algún fármaco antiasmático en Barcelona en estos últimos años, porque quizás estos datos permitirían obtener información sobre una cuestión extraordinariamente interesante, que sería comparar el impacto relativo de una intervención de salud pública, de una intervención de ámbito poblacional, con el impacto que tiene una intervención clínica, una intervención de tipo individual, sobre una determinada patología y sobre un mismo grupo de pacientes.

Quisiera además adherirme a su llamada de que, junto con la significación estadística, se valore también la significación clínica, para la cual no hay ninguna receta especial, sino que la valoración de la significación o relevancia clínica se basa en la colaboración de clínicos, estadísticos, epidemiólogos, etc.

J. MARÍN: Respecto a los factores ambientales creo que es indudable que tienen una influencia sobre los pacientes asmáticos y por tanto posiblemente también sobre su respuesta a los fármacos antiasmáticos. Nosotros hemos tenido ocasión de comprobarlo en Valencia analizando los niveles de SO_2 en la ciudad a lo largo de 5 años. Otro ejemplo clarísimo es la polinización del olivo durante la cual aumenta el número de ingresos urgentes o de pacientes asmáticos que acuden a urgencias. Es evidente que todos estos factores pueden influir en la evaluación de un fármaco.

En cuanto a la necesidad de que los resultados tengan significación clínica, coincido con usted.

J. LAHUERTA: ¿Cuál es su opinión sobre las pruebas de broncoprovocación con metacolina, alergeno u otros agentes en la evaluación de fármacos?

J. MARÍN: Creo que en el diagnóstico de un enfermo con asma inmunológica no siempre es necesario efectuar pruebas de provocación, y si se hacen con alergenos inhalados, creo que el paciente debe estar hospitalizado, ya que en ocasiones se observan reacciones tardías importantes.

Entre los posibles agentes que se utilizan en las pruebas de provocación, particularmente prefiero la acetilcolina a la histamina o la metacolina, ya que hay pacientes que no responden a estas dos últimas. En cualquier caso, este tipo de pruebas deben individualizarse ya que no están exentas de riesgo. Desde el punto de vista clínico sólo las considero indicadas en pacientes con valores de función pulmonar normales pero no en aquellos casos con antecedentes claros de asma y déficit pulmonar.

F. GARCÍA-ALONSO: Existe realmente una controversia sobre las pruebas de provocación,

y, aunque puede existir cierto compromiso ético, lo cierto es que se siguen utilizando en todos los países en la evaluación clínica de fármacos antiasmáticos. Me parece muy interesante su perspectiva clínica, pensando fundamentalmente en el beneficio del paciente, de si estas pruebas están justificadas o no.

R. VALIENTE: Entiendo que son dos aspectos distintos. Por una parte se está hablando de las pruebas de provocación para el diagnóstico del asma y, por otro, se están considerando como forma de asma experimental para comprobar que un fármaco es o no broncodilatador. Creo que se trata de situaciones completamente distintas. Las pruebas de broncoprovocación pueden no estar indicadas en pacientes con antecedentes importantes de asma y/o en crisis de broncospasmo, pero en la evaluación de fármacos considero que, seleccionando a los sujetos, estas pruebas están justificadas y así se acepta en la literatura.

J. MARÍN: Yo acepto que este tipo de pruebas se utilicen en determinados casos con fines de investigación, pero no me parece justificado que procedimientos que comportan un riesgo para el paciente, muchas veces sin un beneficio proporcional, como las pruebas de provocación o los lavados broncoalveolares se utilicen de forma rutinaria e indiscriminada.

O. BAKKE: Quisiera hacer hincapié en el riesgo de equivocarse que existe cuando se utilizan fármacos para provocar condiciones patológicas y luego contrarrestar estos efectos mediante un fármaco nuevo, por ejemplo durante los estudios de búsqueda de dosis. Lógicamente, la cantidad de metacolina que se utiliza en el test, la cantidad de histamina que se emplea para inducir una pápula histamínica o la cantidad de L-dopa necesaria para crear una gastroparesis condicionan la cantidad de fármaco que uno tiene que utilizar para contrarrestar este efecto. Este uso de modelos artificiales comporta un grave riesgo de fijar una posología errónea en la fase inicial de búsqueda de dosis.