

# Farmacología para el fisioterapeuta 2.ª ed.

Capítulo Muestra

---

## Parte 1

Principios básicos



# PARTE I PRINCIPIOS BÁSICOS

## C A P Í T U L O

# 1

## Introducción

La *farmacología* es el estudio de las sustancias que interactúan con los sistemas vivos a través de procesos químicos, en especial mediante la vinculación a moléculas reguladoras y la activación o inhibición de procesos corporales normales. En este libro, estas sustancias se denominarán generalmente *fármacos*. La farmacología médica, o farmacoterapia, es el uso de fármacos para lograr un efecto terapéutico beneficioso en algún proceso dentro del paciente o para promover efectos tóxicos en los procesos regulatorios en los organismos que infecten al paciente. La farmacoterapia puede subdividirse en farmacodinamia y farmacocinética. La farmacodinamia (capítulo 2) evalúa el efecto de la sustancia en los procesos biológicos, o el *efecto del fármaco en el cuerpo*. La farmacocinética (capítulo 3) examina la absorción, distribución y eliminación de sustancias, o el *efecto del cuerpo sobre el fármaco*. La toxicología es la rama de la farmacología que se ocupa de los efectos indeseables de los químicos en células individuales y humanos (toxicología médica) hasta sus efectos negativos en ecosistemas complejos (toxicología ambiental).

Los seres humanos han usado sustancias por su valor medicinal a lo largo de toda la historia. Los primeros registros escritos de China y Egipto enumeran muchos remedios derivados de plantas y animales, incluyendo algunos aún reconocidos hoy como fármacos útiles. La mayoría, sin embargo, eran de valor clínico limitado o eran realmente perjudiciales. Cerca de finales del siglo XVII, la observación y la experimentación comenzaron a reemplazar la teorización en fisiología y medicina. A finales del siglo XVIII y principios del XIX, los experimentos con fisiología animal y los avances en la química abonaron aún más en la comprensión de cómo las sustancias químicas tienen efectos a nivel de órganos y tejidos. Finalmente, estos descubrimientos condujeron al concepto de selectividad de fármacos, donde la acción de un fármaco está relacionada con su estructura según como se vincula *específicamente* a un receptor. Al mismo tiempo se reconoció que los fármacos podían agruparse en clases farmacológicas basadas en su estructura química o en su efecto fisiológico. Hace unos 60 años comenzó una importante expansión de los

esfuerzos de investigación en todas las áreas de la biología. Ésta coincidió con el desarrollo sistemático de ensayos clínicos controlados que permiten una evaluación precisa del valor terapéutico de los fármacos. A medida que se han introducido nuevos conceptos y técnicas, se ha acumulado información sobre la acción de los fármacos en sus receptores específicos. Se han agregado muchas clases fundamentalmente nuevas de fármacos, así como nuevos miembros a las clases antiguas. Aunque todavía está en fase primigenia, el campo de la farmacogenómica probablemente anunciará una nueva era de intervención farmacéutica, en la que el conocimiento de la respuesta de un individuo a los fármacos basados en sus genes permitirá adaptar la medicación y las dosis para permitir medicamentos más eficaces con perfiles cada vez más seguros.

La extrapolación de los principios científicos a la farmacoterapia continúa. Desafortunadamente, el público que consume fármacos también está expuesto a enormes cantidades de información inexacta, incompleta o no científica con respecto a los efectos farmacológicos de estos. Esto ha resultado en el uso, por moda, de innumerables remedios caros, ineficaces y a veces perjudiciales, y en el crecimiento de una enorme industria de *salud alternativa*. La falta de comprensión de los principios científicos básicos, el proceso de investigación y la estadística han provocado el rechazo de la farmacología médica por parte de un segmento del público, y una tendencia común a asumir que todos los efectos adversos de los medicamentos son el resultado de la mala práctica. Hay dos principios generales para la comprensión del uso de fármacos basado en la evidencia. En primer lugar, todas las sustancias pueden, en determinadas circunstancias, ser tóxicas. Segundo, todas las terapias promovidas como mejora de la salud deben cumplir con los mismos estándares de evidencia de eficacia y seguridad. No debe haber separación artificial entre la medicina basada en la evidencia y la medicina *alternativa* o *complementaria*.

Aprender toda la información pertinente sobre cada fármaco es impráctico para el fisioterapeuta. Afortunadamente, esto también es innecesario porque casi todos los varios miles de

medicamentos disponibles actualmente se pueden organizar en alrededor de 70 clases farmacológicas. Muchos de los fármacos dentro de cada clase son muy similares en las acciones farmacodinámicas y a menudo en sus propiedades farmacocinéticas también. Para la mayoría de las clases farmacológicas, se pueden identificar uno o más fármacos prototípicos que muestran las características clave de la clase. Esto permite la clasificación de otros fármacos importantes de la clase como variantes del prototipo, de modo que sólo se debe aprender en detalle el prototipo; para el resto de los fármacos en la clase, sólo es necesario aprender las diferencias con el prototipo.

## LA NATURALEZA DE LOS FÁRMACOS

En el sentido más general, un fármaco puede definirse como cualquier sustancia que produzca un cambio en los procesos biológicos a través de sus acciones químicas. Los fármacos más utilizados incluyen iones inorgánicos, moléculas orgánicas no peptídicas, péptidos pequeños y proteínas, ácidos nucleicos, lípidos y carbohidratos. Aunque las proteínas (por ejemplo, la insulina) se han utilizado como fármacos durante décadas, recientemente el término “biológicos” ha llegado a representar proteínas que se producen comercialmente en líneas celulares procariontas o eucariotas, utilizando tecnología de ADN recombinante (por ejemplo, insulina humana recombinante o insulina rh). Los venenos tienen casi exclusivamente efectos detrimentales, pero también pueden usarse clínicamente como medicamentos. Por ejemplo, la dedalera (*Digitalis purpurea*) es una hierba que se encuentra en muchos jardines de flores que se considera tóxica cuando se consume. Sin embargo, un extracto de las hojas de la planta produce digoxina, un glucósido cardíaco terapéutico (capítulo 9). Las toxinas se definen generalmente como venenos de origen biológico que son sintetizados por plantas o animales. Rara vez, las toxinas también se pueden usar como fármacos. El ejemplo más obvio es la toxina botulínica. La toxina botulínica es una potente exotoxina producida por la bacteria *Clostridium botulinum* como resultado de un enlatado inadecuado de alimentos para su conservación. Ahora, la toxina botulínica se utiliza clínicamente para muchas condiciones como un relajante musculoesquelético selectivamente inyectado. Finalmente, aunque no se piensan tradicionalmente como fármacos, partes del material genético pueden ser manipulados para alterar dianas intracelulares. El descubrimiento de pequeños segmentos de ARN que pueden interferir selectivamente en la síntesis de proteínas ha llevado a la aplicación clínica de ARN pequeño de interferencia (ARNpi) y microARN (miARN). De manera similar, las cadenas cortas de nucleótidos llamadas oligonucleótidos antisentido, que son complementarias al ARN o al ADN, pueden interferir con la expresión génica y la transcripción del ARN.

Los medicamentos usualmente se administran en un lugar distante del sitio de acción previsto. Por ejemplo, se toma una tableta o cápsula por vía oral para aliviar el dolor de cabeza. Por lo tanto, un fármaco de aplicación clínica debe tener las propiedades necesarias para ser transportado desde su lugar de administración hasta su lugar de acción. El medicamento también debe ser inactivado o excretado del cuerpo a un ritmo razonable para que sus acciones sean de una duración deseada. En la mayoría de los casos, el fármaco interactúa con una molécula específica llamada “receptor” que desempeña un papel regulador. Para poder interactuar químicamente con su receptor, la molécula del

fármaco debe tener el tamaño, carga eléctrica, forma y composición atómica apropiados.

A temperatura ambiente, un medicamento puede ser un sólido, un líquido o un gas. Estos factores físicos a menudo determinan la mejor vía de administración. Muchos medicamentos son ácidos débiles o bases débiles. Los fármacos varían en tamaño desde un ion pequeño (por ejemplo, catión de litio) a una proteína grande (por ejemplo, activador tisular del plasminógeno). Para que “encaje” correctamente en un solo tipo de receptor, la molécula del fármaco debe ser suficientemente única en forma y carga, y otras propiedades físicas, para evitar la unión a otros receptores. Por el contrario, los fármacos que son demasiado grandes no se difunden fácilmente entre los compartimentos del cuerpo.

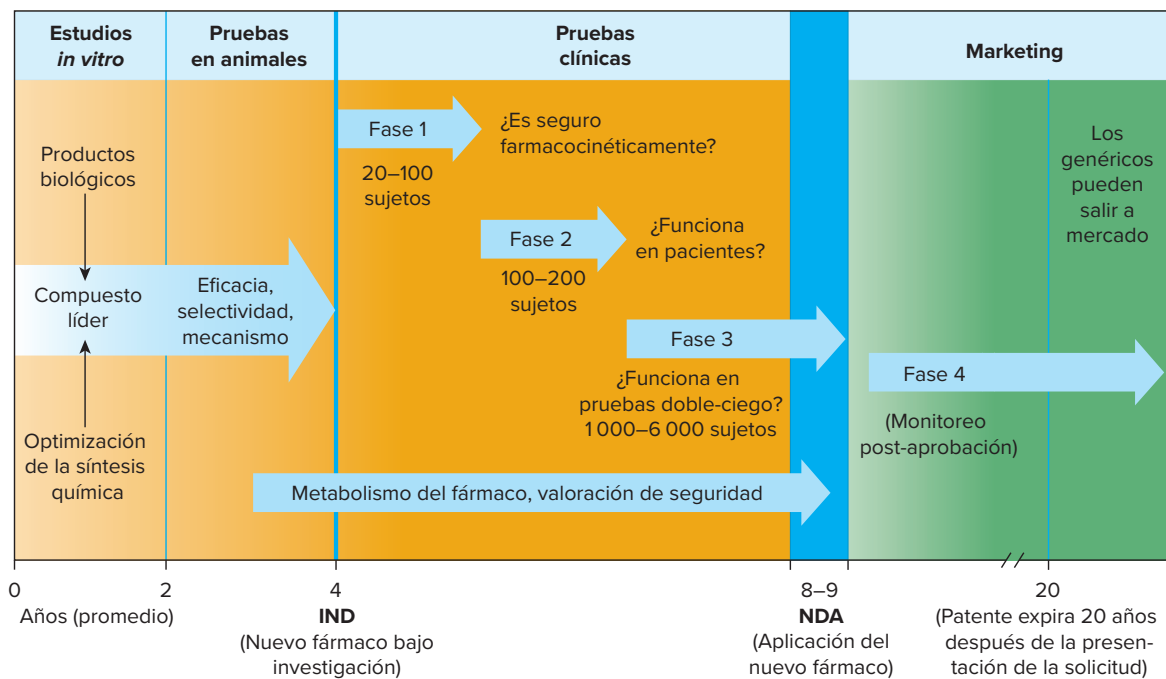
## Diseño racional de fármacos

El diseño racional de los fármacos consiste en la capacidad de predecir y construir la estructura molecular apropiada de un fármaco a partir de la información sobre su receptor biológico. Hasta hace poco, no se conocía ningún receptor con suficiente detalle como para permitir tal diseño de fármacos. En cambio, los medicamentos se desarrollaron mediante pruebas aleatorias de productos químicos o modificaciones de medicamentos cuyo efecto era conocido. Sin embargo, en las últimas tres décadas, muchos receptores ya han sido aislados y caracterizados. Como algunos fármacos actualmente en uso se desarrollaron a través del diseño molecular basado en el conocimiento de la estructura tridimensional del sitio del receptor. A medida que se identifiquen sistemáticamente más estructuras receptoras, el diseño racional de los fármacos se hará más frecuente.

## DESARROLLO DE NUEVOS MEDICAMENTOS

### Desarrollo preclínico

Según la ley federal de Estados Unidos, se debe determinar la seguridad y eficacia de los medicamentos *antes* de comercializarlos en su territorio. El desarrollo de nuevos fármacos es un proceso de varios pasos que requiere ensayos moleculares, celulares y clínicos en animales y humanos antes de la aprobación gubernamental y su comercialización (figura 1-1). Es posible producir nuevos medicamentos de diferentes maneras. Puede hacerse a través de la investigación de la estructura química o los mecanismos biológicos, o a partir de las acciones de los medicamentos conocidos; también a partir del tamizaje de un gran número de sustancias derivadas biológicamente o sintetizadas. Independientemente de la fuente o de la idea clave que conduce a una molécula de fármaco candidata, el análisis de un nuevo fármaco implica una secuencia de experimentación y caracterización llamada tamizaje. Para definir la actividad y la selectividad del fármaco se utilizan diversos ensayos biológicos a nivel molecular, celular, de órganos y de animales enteros. La molécula se estudia para una amplia gama de acciones, con el fin de establecer su mecanismo de acción y selectividad. Estos ensayos, especialmente a nivel del organismo entero del animal, pueden demostrar efectos tóxicos insospechados y, a veces, revelar una acción terapéutica no prevista. Los esfuerzos de investigación pueden resultar en una molécula candidata, llamada compuesto líder, que luego se investiga más a fondo. En esta coyuntura, la empresa o universidad que realizó la



**FIGURA 1-1.** El proceso de desarrollo y pruebas requerido para comercializar un medicamento en Estados Unidos. Algunos de los requisitos pueden ser diferentes para los medicamentos utilizados en enfermedades que ponen en peligro la vida.

investigación preclínica puede presentar una solicitud de patente para un compuesto novedoso efectivo o para un uso terapéutico nuevo y no obvio para un medicamento previamente conocido.

Como parte del proceso de investigación preclínica, se evalúa el compuesto líder para determinar su potencial clínico. En el **cuadro 1-1** se enumeran varios ensayos de toxicidad realizados durante esta fase. La secuencia preliminar de las pruebas se determina después de la deliberación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la entidad solicitante. El objetivo de estas investigaciones es poder estimar el riesgo asociado con la exposición al fármaco en condiciones específicas. Es importante darse cuenta de que ningún fármaco puede ser certificado como completamente libre de riesgo, ya que todo fármaco es tóxico en alguna dosis. Además de las pruebas de seguridad que se muestran en el cuadro 1-1, se requieren múltiples estimaciones cuantitativas realizadas durante estas investigaciones preclínicas. Se analizarán en el capítulo 3.

Debido a la necesidad urgente de tratar enfermedades potencialmente mortales, ciertos fármacos requieren menos pruebas preclínicas de seguridad. Por ejemplo, algunos medicamentos anticancerosos o antiinfecciosos se investigan y aprueban en menor tiempo.

## Evaluación clínica en humanos

Menos de un tercio de los medicamentos que se prueban en los análisis clínicos llegan al mercado. La ley federal estadounidense requiere que el estudio de nuevos fármacos en humanos se lleve a cabo de acuerdo con directrices estrictas. La FDA es el organismo administrativo que supervisa el proceso de evaluación de medicamentos y otorga la aprobación para la comercialización de nuevos fármacos en Estados Unidos. La autoridad de la FDA para regular la comercialización de fármacos se deriva de la legislación federal. Para recibir la aprobación de la FDA para comercialización,

**CUADRO 1-1** Pruebas de seguridad realizadas en animales.

Tipo de prueba	Comentario
Toxicidad aguda	Normalmente dos especies animales y dos rutas. Determina las dosis a las que no hay toxicidad y la dosis máxima tolerada. En algunos casos, determina la dosis aguda que es letal en aproximadamente el 50% de los animales.
Toxicidad subaguda	Se examinan tres dosis y dos especies con efectos fisiológicos y bioquímicos. La duración depende del tiempo del uso clínico. Cuanto más largo sea el uso clínico previsto, mayor será la duración de las pruebas.
Toxicidad crónica	Roedor y una especie adicional no roedor por $\geq 6$ meses. Necesario si se prevé que la aplicación clínica del fármaco sea crónica.
Potencial carcinógeno	Duración de dos años y en al menos dos especies animales. Se realiza cuando el fármaco está destinado a un uso clínico prolongado.
Efecto en el rendimiento reproductivo	Para probar los efectos sobre el comportamiento de apareamiento, reproducción, parto, progenie, defectos de nacimiento, y desarrollo postnatal. Se realiza en dos especies (generalmente un roedor y conejos).
Potencial mutagénico	Examina la estabilidad genética y el potencial de mutaciones en organismos procariotas y eucariotas.

se debe demostrar que un medicamento es “seguro y eficaz” a través de una investigación experimental. Desafortunadamente, “seguro” significa cosas diferentes para el paciente, el médico y la sociedad. Es imposible demostrar una ausencia completa de riesgo, pero este hecho no es bien entendido por el público general, quien asume que cualquier medicamento vendido con la aprobación de la FDA debe estar libre de “efectos secundarios” graves. Obviamente, es imposible certificar que un medicamento es absolutamente seguro para cada persona en cualquier dosis. La investigación experimental puede identificar la mayoría de los peligros que probablemente se asocien con el uso de un nuevo medicamento y establecer algunos límites estadísticos sobre la frecuencia de ocurrencia de tales eventos en la población bajo estudio. Como resultado, normalmente se puede llegar a una definición operacional y pragmática de “seguridad” basada en la naturaleza e incidencia de los peligros asociados a los fármacos en comparación con el peligro de no terapia para la enfermedad objetivo. Sin embargo, el frecuente desajuste entre la expectativa poco realista de “seguridad” y la determinación científica de la probabilidad de eventos adversos sigue siendo una causa importante de litigio e insatisfacción con la atención médica.

### Ensayos clínicos

El proceso de aprobación de medicamentos nuevos implica una serie sistemática de investigaciones. Una vez que un compuesto líder se juzga listo para ser estudiado en humanos, la universidad o compañía creadora presenta un solicitud Aviso de exención de investigación para un medicamento nuevo (IND, *Investigational New Drug*) y la FDA debe aprobar los estudios clínicos propuestos antes de que cualquier prueba pueda ocurrir en humanos (figura 1-1).

En la fase 1, los efectos dependientes de la dosis del fármaco se encuentran presentes en un pequeño número (20-100) de voluntarios sanos. Los ensayos de fase 1 se realizan para determinar si los seres humanos y los animales muestran respuestas significativamente diferentes al fármaco, y para establecer los probables límites para el rango de dosificación clínica segura. La *eficacia* no puede ser determinada en la fase 1 porque los voluntarios no tienen la enfermedad objetivo para la cual el medicamento está siendo evaluado. Los parámetros farmacocinéticos (capítulo 3) se establecen normalmente en la fase 1.

En la fase 2, el fármaco se administra por primera vez para determinar su eficacia en pacientes con la enfermedad diana. Un pequeño número de pacientes (100-200) se estudian con gran detalle para evaluar los beneficios terapéuticos del fármaco y una gama más amplia de sus toxicidades. Si se espera que el fármaco tenga toxicidad significativa, como suele ocurrir en el cáncer y la terapia antiinfecciosa, se utilizan pacientes voluntarios con la enfermedad. Este diseño se designa como un estudio de media fase.

En la fase 3, el fármaco se evalúa en un tamaño de muestra mucho mayor para establecer la seguridad y la eficacia en condiciones del uso propuesto. Los ensayos clínicos de fase 3 pueden ser difíciles de diseñar y ejecutar, y suelen ser muy costosos debido al gran número de pacientes implicados y a la cantidad de datos que deben recopilarse y analizarse sistemáticamente.

Durante las fases 2 y 3, la eficacia clínica del nuevo fármaco de investigación se compara típicamente con un placebo o un fármaco alternativo (es decir, la terapia estándar actual para la condición clínica). Los ensayos de fase 2 son simple-ciego o doble-ciego, en los que el paciente, o ni el paciente ni el médico, saben si se está administrando el medicamento experimental. En los

ensayos doble-ciego, un tercero, que no participa en el procedimiento experimental, es responsable de mantener el código que identifica cada muestra de fármaco; este código sólo se rompe cuando se han recopilado todos los datos clínicos. Todos los ensayos clínicos en fase 3 son doble-ciego. A menudo, se necesitan 4-6 años de pruebas clínicas para acumular suficientes datos. Las pruebas de seguridad crónica en animales normalmente se realizan de manera simultánea con los ensayos clínicos. En las tres fases formales de los ensayos clínicos, los voluntarios o los pacientes deben ser informados del estado de investigación del medicamento, así como de los posibles riesgos. Se les debe permitir rechazar o dar su consentimiento para participar en el proceso de investigación y dar su consentimiento informado por escrito antes de formar parte.

Si los resultados de los estudios en animales y humanos cumplen con las expectativas, el fabricante del medicamento debe presentar una Aplicación para Nuevo Medicamento (NDA, *New Drug Application*) —o, para productos biológicos, una Solicitud de Licencia Biológica (BLA)— a la FDA antes de comercializar el nuevo medicamento (figura 1-1). Si la FDA aprueba el NDA, el fabricante del medicamento, junto con la FDA, desarrolla una “etiqueta” para el medicamento. Esta etiqueta describe la condición médica específica tratada por el medicamento (es decir, la condición para la cual el fármaco fue probado en ensayos clínicos), los efectos adversos del medicamento y las dosis apropiadas para éste. Después de que el medicamento ha sido aprobado y comercializado, puede ser recetado para otras condiciones médicas no listadas en la etiqueta. Dicho uso es la “prescripción fuera de etiqueta” del medicamento. En los casos en que se percibe una necesidad urgente, el proceso de pruebas preclínicas y clínicas y la revisión de la FDA pueden acelerarse en gran medida. Para enfermedades graves, la FDA puede realizar una extensa pero controlada comercialización de un nuevo fármaco antes de que se completen los estudios de la fase 3.

Una vez iniciada la comercialización de un medicamento, comienza la vigilancia de la fase 4 o post-aprobación. Esta fase constituye la vigilancia de la seguridad del nuevo fármaco en condiciones reales de uso en un gran número de pacientes. Aunque la fase 4 no tiene una duración fija y no ha sido regulada tan rigurosamente por la FDA, su importancia no debe ser subestimada. El monitoreo cuidadoso por parte de los médicos que prescriben el nuevo medicamento proporciona datos valiosos sobre los efectos adversos que ocurren a una baja tasa de incidencia, la cual pudo no haber sido detectada en los tamaños de muestra más pequeños de los estudios de las fases 1, 2 y 3.

El tiempo transcurrido desde la presentación de una solicitud de patente hasta la aprobación para la comercialización de un nuevo medicamento puede ser de 5 años o incluso más largo. Dado que la vigencia de una patente es de 20 años en Estados Unidos, el propietario de la patente, generalmente una empresa farmacéutica, tiene derechos exclusivos para la comercialización del producto por un tiempo limitado después de la aprobación de la NDA. Debido a que el proceso de revisión de la FDA puede ser largo, el tiempo consumido por el proceso de revisión a veces se añade a la vida de la patente. Sin embargo, la prórroga (hasta 5 años) no puede aumentar la vida total de la patente a más de 14 años después de la aprobación de la NDA. Después de que la patente expire, cualquier compañía puede producir un bioequivalente que tenga contenido, pureza y biodisponibilidad similares y comercializar este compuesto como un medicamento genérico, sin pagar cuotas de licencia al propietario original de la patente. El proceso de aprobación de medicamentos de la FDA es uno

de los factores limitantes en el tiempo que toma que un medicamento salga al mercado y pueda ser usado por los pacientes.

## REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS

Como se discute en capítulos posteriores, todos los fármacos interactúan de maneras específicas con los sistemas vivos. En parte, la especificidad de estas interacciones dicta el rango de efectos sobre estos sistemas. Como tal, algunas interacciones resultan en reacciones fisiológicas *no deseadas*. Ningún fármaco, ya sea prescrito, de venta libre o adquirido en otra forma (por ejemplo, vitaminas, producto herbales o suplementos), está completamente libre del potencial de generar reacciones fisiológicas no deseadas. El término “efecto secundario” se utiliza a menudo para indicar *cualquier* efecto no deseado que pueda tener un fármaco. Sin embargo, algunas reacciones no deseadas pueden pasar inadvertidas o no molestar al paciente, mientras que otras reacciones son perjudiciales para éste. Estos últimos se describen como reacciones adversas a los medicamentos (RAM) o eventos adversos a los medicamentos (EAM). Dado que la mayoría de los terapeutas físicos no son prescriptores, pero tienen más conocimientos farmacológicos que el típico laico, el uso del término “RAM” o “EAM” puede ser preferible a “efecto secundario” por dos razones. En primer lugar, los fisioterapeutas se ocupan principalmente de las reacciones perjudiciales no deseadas a los medicamentos que pueden ser adversos a los objetivos de rehabilitación. En segundo lugar, el uso del término “RAM” o “EAM” con otros profesionales de la salud ayuda a establecer una mejor comunicación interprofesional con respecto a la adherencia del medicamento por parte del paciente y las posibles RAM que pueden estar limitando el progreso de la rehabilitación.

Las RAM severas a los medicamentos comercializados son poco comunes; las reacciones potencialmente mortales probablemente ocurren en menos del 2% de los pacientes ingresados en salas médicas. Los efectos tóxicos menos peligrosos, como se señala en otras partes de este libro, son frecuentes en algunas clases farmacológicas. Los mecanismos de estos RAM se dividen en dos categorías principales. La primera categoría es a menudo una extensión de los efectos farmacológicos conocidos y por lo tanto es predecible. La toxicidad predecible se descubre generalmente durante las fases 1 a 3 de las pruebas. La segunda categoría, que podría ser de origen inmunológico o de mecanismo desconocido, es frecuentemente inesperada y a menudo no se reconoce hasta que un medicamento ha sido comercializado por algunos años. Por lo tanto, estas toxicidades se descubren generalmente después de la comercialización (fase 4). Por lo tanto, los profesionales de la salud deben ser conscientes de los diversos tipos de reacciones alérgicas a los medicamentos.

## CAPÍTULO 1 PREGUNTAS

- ¿Cuál de las siguientes disciplinas describe los efectos no deseados de los productos químicos en los sistemas vivos?
  - Toxicología
  - Farmacología
  - Farmacodinamia
  - Farmacocinética
- ¿Cuál de las siguientes sustancias químicas es sintetizada por una planta o un animal y también es perjudicial para los procesos biológicos?
  - Toxina
  - Veneno
  - Fármaco
  - Biológicos
- ¿Cuál de las siguientes agencias federales supervisa la evaluación y comercialización de medicamentos en Estados Unidos?
  - Administración de Control de Drogas (DEA)
  - Institutos Nacionales de la Salud (NIH)
  - Departamento de Agricultura (USDA)
  - Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA)
- ¿Cuál de las siguientes solicitudes debe presentarse antes de realizar estudios clínicos en humanos?
  - Nueva aplicación de medicamentos (NDA)
  - Exención de investigación para un medicamento nuevo (IND)
  - Etiqueta de investigación (LOR)
  - Subvención de proyecto de programa (PPG)
- El proceso de solicitar la aprobación de comercialización de un nuevo medicamento es un NDA.
  - Verdadero
  - Falso
- ¿Cuál es la duración máxima de una patente sobre un medicamento en Estados Unidos?
  - 4 años
  - 10 años
  - 15 años
  - 20 años
- ¿Qué fase de investigación clínica implica el mayor número de sujetos de investigación humana y es doble-ciego?
  - Fase 1
  - Fase 2
  - Fase 3
  - Fase 4
- Una vez que un medicamento recibe un NDA, el fabricante no necesita seguir supervisando su seguridad.
  - Verdadero
  - Falso
- Si se espera que un medicamento tenga toxicidad significativa, se pueden combinar las fases 1 y 2.
  - Verdadero
  - Falso
- ¿Cuál de las siguientes opciones identifica el uso clínico de un medicamento distinto al que la FDA proporcionó en el NDA?
  - Etiqueta
  - Fuera de etiqueta
  - Prescripción
  - Marbete