

ARTICULOS DE INTERES

EL DISEÑO ENSAYO CLINICO EN LA INVESTIGACION CIENTIFICA.

Autor (compilador):
Ph.D. Dr. Sanabria Rojas Hernán A.¹

RESUMEN

Se presenta una revisión de la literatura relacionada al ensayo clínico como el diseño experimental en seres humanos del más alto grado de validez, enmarcado dentro de lo que es la investigación científica en salud y la salud global. El enfoque se da hacia la investigación clínica como actividad creadora de nuevo conocimiento, muy controlada, con normas metodológicas y éticas internacionales, pero necesaria para encontrar nuevos medicamentos para el ser humano enfermo. Se señala su relevancia como instrumento de desarrollo de la ciencia médica, particularizando en la eficacia y seguridad de los nuevos medicamentos. Se describe el proceso de avance de los ensayos clínicos en Latinoamérica así como las características del diseño de los ensayos clínicos describiendo en detalle cada una de sus etapas, sus variantes más frecuentes, cuidados en el

seguimiento y maneras de análisis. Se enfatiza en que el ensayo clínico debe ser aleatorizado y controlado necesariamente para que sea un ensayo clínico verdadero. El artículo muestra un panorama del ensayo clínico sin pretender abarcar todo el espectro como diseño de investigación experimental.

PALABRAS CLAVE

Clínica. Medicina. Investigación.
Medicamento. Diseño

INTRODUCCION

La globalización y las condiciones sanitarias deprimentes y favorables al desarrollo de patologías en el mundo en desarrollo implica que también se globalizan los factores de riesgo y sus consecuencias negativas: enfermedades y epidemias. Se añade las enfermedades no transmisibles como reflejo del desarrollo industrial. La salud pública se ve agravada por el debilitamiento de los servicios de salud y el recorte de presupuestos internacionales para la salud¹. Aparece el concepto de salud de las poblaciones influenciada por las circunstancias o experiencias de otros países, que trasciende las perspectivas y preocupaciones de las naciones individuales, teniendo impacto político y económico y manejado mediante acciones y soluciones de cooperación internacional llamado salud global. Si bien la globalización ha traído beneficios como una mayor conectividad internacional, mayor difusión de la tecnología y de la información, también

¹ Médico especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Magister en Medicina, Doctorando en Ciencias Sociales. Diplomado en Epidemiología. Profesor Principal del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina de San Fernando, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Médico Revisor de Ensayos Clínicos del Instituto Nacional de Salud del Ministerio de Salud, Lima, PERU.

riesgos a la salud, como una mayor facilidad para la difusión de enfermedades. No está de más recordar que este fenómeno realmente no es nuevo, hubo epidemias en el mundo conocido hasta ese entonces de la peste, cólera, tuberculosis, pasando por la gran pandemia del siglo 20 de influenza y la actual infección por el virus del SIDA. En lo que concierne a las enfermedades no transmisibles, la falta de ejercicios y la ingesta de alimentos chatarra pueden llevar al sobrepeso y obesidad, igualmente el fumar cigarrillos es un riesgo para cáncer de pulmón y en otros órganos, con consecuencias graves en la salud pública. Hay consenso de que estos problemas de implicancias “globales” deben ser manejados también desde una perspectiva global². Un tema relevante dentro de la salud global es la investigación en salud, particularmente lo concerniente al ensayo clínico como único diseño que verifica la eficacia y seguridad de los medicamentos para la cura de enfermedades.

Sin embargo, en nuestros países, estos ensayos no suelen estar destinados a buscar cura a las principales enfermedades de nuestra región, sino a patologías “occidentales” (cáncer, diabetes, enfermedades cardiovasculares, rinitis alérgica, etc.). La investigación de nuevos medicamentos para enfermedades infecciosas y tropicales del mundo no desarrollado brillan por su ausencia o su escasa inversión en la América hispana. Sin embargo, los ensayos clínicos vienen siendo ejecutados en nuestra región latinoamericana desde hace algunos años y de allí la pertinencia del tema al que nos abocaremos en esta revisión.

La investigación clínica es una actividad muy controlada, con normas metodológicas y éticas internacionales^{3,4}, necesaria para encontrar nuevos

medicamentos para el ser humano enfermo y no debería hacerse como aprovechamiento por parte de las compañías farmacéuticas que desarrollan el producto investigando en algunos países latinoamericanos. En realidad, la investigación clínica se ha venido haciendo mayormente en países desarrollados hasta hace algunos años; sin embargo, esto viene cambiando hacia los países en vías de desarrollo como se demuestra con los datos del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica (NIH, por sus siglas en inglés) sobre el número de estudios en el mundo y en la región. Para el 2011, en el mundo se realizaban 106373 estudios, en Estados Unidos de Norteamérica 53732, en Europa 27000, y en Latino América 6218 distribuidos según países como sigue: Brasil 2436, México 1454, Argentina 1205, Chile 653, Perú 554, Colombia 479, Guatemala 136, Venezuela 110 y el resto en los demás países⁵. Como puede apreciarse, dentro de los países andinos, el Perú ocupa un lugar importante donde se hacen investigaciones clínicas. Importa señalar que el número de países extranjeros que participan en ensayos estadounidenses se ha duplicado en la última década. De los 24.206 estudios registrados en 2007 en la base de datos ClinicalTrials.gov por las 20 principales compañías farmacéuticas del país estadounidense, 13.521 se realizaban al menos en parte fuera de territorio estadounidense⁶.

A nivel mundial, la brecha 10/90 significa que 10% del financiamiento de la investigación se invierte en problemas de salud que afectan al 90% de la población mundial, lo que constituye un problema ético no resuelto en la investigación médica⁷. Sin embargo, el desarrollo de medicamentos nuevos requiere la participación de voluntarios humanos para los ensayos clínicos, siendo una gran proporción de esos

voluntarios los reclutados en los países en desarrollo como los de Latinoamérica⁸. Obviamente, cuanto más rápido se lleven a cabo las investigaciones más rápido se tendrá resultados y más rápido podría estar el nuevo medicamento en el mercado y por tanto, recuperar la inversión y obtener ganancias. Algunas razones para que la investigación clínica se haga en nuestros países se relacionan al retraso en el reclutamiento dado que cada día es más dificultoso reclutar pacientes en los países desarrollados⁹; en los países en desarrollo abundan los pacientes con deseos de participar en investigaciones clínicas, lo cual puede reducir el ensayo en unos seis meses¹⁰ con lo cual amplía la exclusividad del nuevo medicamento en el mercado y las ganancias de la industria farmacéutica innovadora. Se sabe que por cada día adicional de exclusividad en el mercado de un medicamento estrella (ganancia de más de un billón de dólares por año) la industria puede ganar más de un millón de dólares¹¹. Los pacientes reclutados son generalmente los pobres, sin seguro médico y que acuden a los hospitales públicos donde con frecuencia reciben atención despersonalizada y de cuestionable calidad en la atención de salud¹², lo cual no sucede cuando aceptan enrolarse a un protocolo de ensayo clínico. La dificultad grande es que se crea muchos problemas, algunos éticos, que no es motivo del presente ensayo. En el caso de la investigación clínica, se admite su realización siempre y cuando se respete la vida del investigado, que el participante consienta libremente someterse al estudio y que no exista ningún trato discriminatorio, o ponga en peligro su salud.

EL ENSAYO CLINICO.

Hasta 1995, las investigaciones clínicas fueron conducidas principalmente en Estados Unidos, Europa y Japón; pero

en la era de la globalización, los laboratorios farmacéuticos han estado remitiendo sus protocolos de investigación a los países en desarrollo. Acorde con una información aparecida en el New England Journal of Medicine, aproximadamente un tercio de las investigaciones se hace por interés de las 20 más grandes compañías americanas en otros países¹³. Hoy en día, esas investigaciones se llevan a cabo utilizando los protocolos que se adhieren a los estándares aceptados de la atención de la seguridad del paciente, e interpretación de datos. Sin embargo, la historia demuestra que el bienestar del paciente y las poblaciones de donde provienen no siempre fueron una alta prioridad sino para otras poblaciones¹⁴.

El ensayo clínico es un tipo de estudio experimental, donde el investigador o equipo de investigación controla el factor de estudio en los sujetos de investigación: quiénes, qué y cómo de acuerdo a un protocolo de investigación, por tanto siempre serán estudios prospectivos; es el método epidemiológico más riguroso para comprobar una hipótesis en la que se evalúa el efecto de una intervención médica, de modo que proporcionan la mejor evidencia científica en lo que concierne al área médica¹⁵. La importancia que adquirieron a lo largo de las últimas décadas ha provocado un cambio fundamental en los patrones que establecen las bases para el diagnóstico, pronóstico y terapéutica en la práctica médica. Es sin duda una de las bases del surgimiento del modelo para la medicina basada en evidencias. A continuación se presenta características aceptadas universalmente del diseño ensayo clínico¹⁵ como un tipo de investigación experimental en seres humanos utilizados para probar nuevos medicamentos e intervenciones quirúrgicas en voluntarios. Antes de que

las autoridades reguladoras puedan aprobar un nuevo medicamento para su venta en el mercado, éste debe ser sometido a estudios de seguridad y eficacia, los mismos que se hacen mediante un ensayo clínico.

EL DISEÑO DEL ENSAYO CLÍNICO.

El desarrollo de un nuevo fármaco y su investigación en humanos incluye diferentes fases después de que la investigación preclínica permita su uso en humanos. El procedimiento comienza con los estudios en laboratorio y sigue con las pruebas en animales para luego buscar confirmar su eficacia en la enfermedad de interés y establecer la seguridad de su uso. Si los estudios preclínicos demuestran potencialidades, las cuatro etapas o fases de la investigación clínica son las siguientes:

- *Primera etapa:* la investigación se realiza con un pequeño grupo de voluntarios sanos que son remunerados por su participación. El objetivo es conocer la dosis necesaria del medicamento para producir una respuesta, cómo se procesa el medicamento y si produce efectos tóxicos o peligrosos al organismo.
- *Segunda etapa:* la investigación se realiza en un grupo de pacientes con la enfermedad en la que se probará el medicamento. El objetivo es conocer la eficacia del medicamento ante la enfermedad y si tiene efectos secundarios.
- *Tercera etapa:* la investigación es el ensayo clínico propiamente dicho, en el que el medicamento se administra a una gran cantidad de pacientes y se compara a otro medicamento, si existe otro para la condición en cuestión o a un placebo. Cuando es posible, estos ensayos son a “doble ciego”, es

decir, ni la persona que participa en la investigación ni el médico saben quién recibe el medicamento o el placebo.

- *Cuarta etapa:* la investigación se realiza después que el medicamento se ha comercializado. En los primeros años, el nuevo medicamento es controlado. Muchos fármacos han sido retirados en esta fase, inclusive después de varios años de estar comercializándose.

Desde el punto de vista metodológico los ensayos clínicos tienen 4 momentos claves; primeramente se selecciona una muestra de la verdadera población de pacientes con la enfermedad de interés, luego la fase de asignación de los participantes a grupos de tratamiento mediante un proceso de aleatorización; en tercer lugar se hace la intervención a los grupos experimental o control; finalmente se examina a los pacientes para saber los resultados de la intervención. Como quiera que en cada fase pueda haber error, entonces debe haber una cuidadosa planificación antes de iniciar el ensayo. Los ensayos clínicos controlados y aleatorizados son el paradigma de la investigación epidemiológica como estudio experimental, dado el control de las condiciones bajo estudio; esto último incluye la selección de los sujetos de investigación, la manera como el tratamiento es administrado, el cómo se obtienen las observaciones, los instrumentos de medición así como los criterios de análisis e interpretación fundamentalmente; por ejemplo, el uso del placebo. En ensayos clínicos el placebo solo se justifica cuando no existe un tratamiento preventivo, diagnóstico o terapéutico eficaz para la patología en estudio. Importa mencionar el significado del ciego; se refiere que alguno de los participantes en el estudio no conoce la intervención a que es

sometido el paciente para evitar la subjetividad a la hora de evaluar los resultados. Un estudio es simple ciego cuando el paciente no conoce el tratamiento, es doble ciego cuando el médico desconoce el tratamiento asignado a su paciente, y es triple ciego cuando quien analiza los resultados no conoce el tratamiento.

El ensayo clínico^{15,16} debe ser aleatorizado y controlado necesariamente para que sea un ensayo clínico verdadero. En su forma más simple, llamado paralelo por algunos, se cuenta con dos grupos o dos muestras de pacientes con similares condiciones y características los mismos que son seleccionados a uno u otro grupo al azar, uno de ellos es el grupo de intervención y el otro es el control. Luego del tiempo necesario para la culminación del estudio ambos grupos se comparan en sus resultados para evaluar una relación causa-efecto¹⁶, acorde al punto final establecido. Hay diseños que consideran más grupos o brazos para su comparación basados en alguna variante en cuanto a otros medicamentos, otras dosis, tiempo, etc. Igualmente hay diseños en los que el propio paciente es a su vez el control.

Finalmente, en cuanto al análisis, como es natural no todos los pacientes llegan a completar el tiempo de tratamiento para su análisis. En este sentido, hay que tener especial cuidado con los pacientes que hacen abandono del tratamiento o simplemente desaparecen por cualquier razón, así el denominador va a cambiar y su análisis será según protocolo ó por intención a tratar. Una medida epidemiológica que se viene utilizando es la medida del riesgo relativo. Igualmente, la estadística dependerá de la hipótesis y otras condiciones como el número de grupos, por ejemplo el chi cuadrado, el análisis de varianza.

El lector comprenderá que este artículo muestra solamente un panorama de lo que es el ensayo clínico y no pretende haber abarcado todo lo que comprende el ensayo clínico desde el punto de vista metodológico y menos ético, para lo cual invitamos a consultar un libro.

BIBLIOGRAFIA

1. Brown TM, Cueto C, Fee E. World Health Organization and the Transition From "International" to "Global" Public Health. *AJPH*: Jan 2006; 96(1). <http://www.ajph.org/cgi/reprint/96/1/62>.
2. Macfarlane SB, Jacobs M, Kaaya EE. In the name of global health: trends in academic institutions. *J Public Health Policy*. 29(4):383-401. 2008.
3. CIOMS, WHO. *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. En: http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm.
4. UNESCO. Declaración de bioética y derechos humano - 2005. (Acceso diciembre 2012) En: http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL_ID=1372&URL_DO=DO_TOPI C&URL_SECTION=201.html.
5. Fajardo Caballero, N. Bayona Palma, A. Situación Actual y Perspectivas en la Investigación Clínica en el Perú. *Interciencia* 2012; 3: 25-31.
6. Truelove C. 21st Annual report: belt tightens on big pharma. *Med Ad News* 2007; 26:4-7. UNESCO. Declaración de bioética y derechos humano - 2005. (Acceso diciembre 2012) En: http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL_ID=1372&URL_DO=DO_TOPI C&URL_SECTION=201.html.
7. GLOBAL FORUM FOR HEALTH RESEARCH. The 10/90 report on health research 2000. Geneva:

- Global Forum for Health Research; 2012;410.
8. Hurley D, Lipezker M, Melgar H, Mazzolenis D. Latin American clinical trial authorization: overview and update. Focus INNS. Jun2 2009: 38-42.
 9. VOI. The Case for Globalization: Ethical and Business Considerations in Clinical Research. July 2009. 39 pp. (Disponible en: <http://www.docstoc.com/docs/61701335/Business-and-Ethical-Considerations-of-Globalization>).
 10. Bailey W, Cruickshank C, Sharma N. Make your move: taking clinical trials to the best location. (Accessed January 3, 2013, at <http://www.atkearney.com/main.taf?p=5,1,1,116,3,1/>).
 11. Rowland C. Clinical trials seen shifting overseas. International Journal of Health Services 2004; 34 (3): 55-6.
 12. Sha, S. The Body Hunters: Testing New Drugs on the World's Poorest Patients. The New Press, 2006
 13. Glickman, S., Mchutchison J, Peterson, E, Cairns CH, Harrington, R, Califf, R, and Schulman, K. Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research, N Engl J Med 2009; 360:816-823 .
 14. Homedes N, Ugalde A. La globalización de la investigación clínica en América Latina. In: Homedes N, Ugalde a. editores. Ética y Ensayos Clínicos en América Latina. Buenos Aires, Argentina; 2012.
 15. Haynes RB, Sackett DL, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical epidemiology: how to do clinical practice research, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2006.
 16. Argimón Pallás J, Jiménez Villa J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica (4^{ta} Edición). Barcelona: Elsevier España, S.A.,