

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La investigación clínica. Un primer acercamiento

The Clinical Research. A first approach

Tatiana Marañón Cardonne,^I Rosario León Robaina^{II}

- I. Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Coordinadora y Responsable de los Ensayos Clínicos, Vicedirección Docencia e Investigaciones. Hospital General Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso. Reparto Pastorita, Carretera del Caney esquina 23, Santiago de Cuba. CP. 90400. tatiana@hospclin.scu.sld.cu
- II. Doctora en Ciencias Pedagógicas. Profesora Titular. Universidad de Oriente. Ave. Patricio Lumumba s/n Altos de Quintero, Santiago de Cuba, Cuba. CP. 90500.

RESUMEN

La investigación clínica es la actividad encaminada a conocer el resultado de una intervención o un producto para el diagnóstico o la terapéutica en los seres humanos. El ensayo clínico es el principal exponente de la investigación clínica y toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento en seres humanos. En Cuba, existe un desarrollo importante de la biotecnología y de los centros de investigación que necesitan de ensayos clínicos según estándares nacionales e internacionales. En el presente trabajo se exponen aspectos relacionados con la evolución histórica de la Investigación Clínica, el Ensayo Clínico y su contexto en el país como un primer acercamiento al tema.

Palabras clave: investigación, investigación clínica, ensayos clínicos, buenas prácticas clínicas.

ABSTRACT

Clinical research is just that activity to know the potential diagnostic or therapeutic nature of an intervention or a product in humans. The clinical trial is the leading exponent of clinical research and the whole experimental evaluation of a substance or drug in humans and has revolutionized medical practice around the mundo. Sus precursors date back to the XVII and XVIII centuries and evolved since this methodology until the randomized controlled clinical trial. From the fifties significant regulatory and ethical changes appear. In Cuba, there is a significant development of biotechnology and research institutions that require clinical trials to national and international standards. This paper aims to clarify aspects of the historical development of Clinical Research, Clinical Trial in Cuba and its context as a first approach to the subject.

Keywords: research, clinical research, clinical trials, good clinical practice.

INTRODUCCIÓN

La medicina forma parte de las denominadas ciencias de la salud. Es la ciencia dedicada al estudio de la vida, la salud, las enfermedades y la muerte del ser humano, su finalidad es el mantenimiento y recuperación de la salud, aplicado al diagnóstico, tratamiento, y prevención de las enfermedades y la promoción de la salud. Su primer objetivo es ofrecer a un sujeto la mejor de las terapias disponibles o mantenerlo sano.

Gracia Guillén entiende por clínica toda acción llevada a cabo sobre el cuerpo de seres humanos con el objeto de mejorar el conocimiento y el manejo de las enfermedades. Cuando el propósito de esta acción es diagnosticar y tratar se habla de práctica clínica, en cambio, si el objetivo es el conocimiento de un medio diagnóstico o terapéutico estamos frente a una acción que corresponde a la investigación clínica. El criterio de demarcación entre práctica e investigación pasaría, de acuerdo a las definiciones consideradas, por la intención de quien realiza la acción. Cuando ésta es el beneficio del paciente se trata de práctica clínica en tanto que, cuando ella consiste en obtener conocimiento, estamos frente a la investigación clínica.¹

La investigación clínica es la actividad encaminada a conocer el resultado de una intervención o un producto para el diagnóstico o la terapéutica en los seres humanos. Entendida solo en un sentido puramente científico técnico, verdad equivale a verificar o rechazar una hipótesis, construida a partir de la observación de la realidad. Esto permite explicar coherentemente la realidad, predecir su comportamiento, controlarla y dominarla.^{2, 3}

En esencia, se considera ensayo clínico toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, mediante su aplicación en humanos, orientada hacia alguna de las siguientes finalidades: en primer lugar, poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos relativos a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano; en segundo lugar, establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada; y finalmente, conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad.⁴

La demostración previa de eficacia y seguridad de un medicamento (ya sea para aprobar su comercialización, o para aprobar una nueva indicación) es actualmente una exigencia de las diferentes regulaciones nacionales, así como en el ámbito internacional. Pero la demostración de eficacia y seguridad solo puede realizarse a través de los estudios clínicos controlados. Esto significa que los resultados obtenidos en esos estudios son el principal determinante para la autorización y posterior comercialización del fármaco.⁵

Durante las últimas décadas del siglo XX hubo un incremento importante de las investigaciones clínicas en Cuba, lo que trajo aparejado el consecuente desarrollo científico en el diseño, coordinación, conducción, monitorización, inspección y auditoría de los estudios en seres humanos. Además de la consiguiente protección de los derechos de los sujetos incluidos en este tipo de investigación.⁶

Cuba, ante el empuje de su propia industria biotecnológica y farmacéutica, con un alto número de nuevos productos o nuevas indicaciones de productos ya registrados, necesita de la etapa de investigación clínica. En este contexto el Hospital General Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso se encuentra insertado y participa activamente en la ejecución de ensayos clínicos multicéntricos. Por ello, es que se presentan en este trabajo aspectos relacionados con la

evolución histórica de la Investigación Clínica, el Ensayo Clínico y su contexto en Cuba como un primer acercamiento al tema.

DESARROLLO

Particularmente a partir de la ciencia moderna la investigación y la experimentación en seres humanos han formado parte del desarrollo de la medicina.

En la historia de la **Investigación Clínica** se distinguen tres períodos.¹

1) PRIMER PERÍODO (antes de 1900): La investigación clínica fortuita y la ética de la beneficencia.

En esta época rige la tesis o principio de que todo acto médico es *per se* clínico (ya sea diagnóstico o terapéutico) y, por tanto, benéfico. Solo *per accidens* puede darse la investigación. En otras palabras, la investigación clínica se basa en el principio del doble efecto: se investiga mientras se diagnostica o se cura y siempre con la intención de ayudar al paciente. La investigación “pura” sólo puede hacerse en animales y en cadáveres.

La investigación en esta etapa se basa en tres procedimientos: la analogía, el azar y la curación. Las observaciones realizadas en animales son extrapoladas por analogía al hombre. Por su parte, los accidentes, las heridas de guerra y otras situaciones azarosas ofrecen la oportunidad de aprender la anatomía y la fisiología en un ser humano vivo. Finalmente, al médico le está permitido investigar en el proceso de curación de la enfermedad ya que, cuando ha probado todo lo conocido puede ensayar otras alternativas en beneficio del enfermo.

La excepción a estas consideraciones se encuentra representada por los llamados médicos dogmáticos. Se trata de algunos médicos y biólogos alejandrinos del siglo III a.C., como Herófilo de Alejandría y Erasístrato de Calcedonia, quienes habrían realizado experimentos viviseccionales en humanos. No obstante, esta experiencia solo podía hacerse si se cumplían algunos criterios: solo en criminales condenados a muerte, cuando la investigación era esencial para el conocimiento y, finalmente, sobre la base de que el daño a unos pocos

podiera producir el beneficio de muchos. Se considera lícito experimentar con criminales y no con pacientes, lo que demuestra que su estatuto ontológico es considerado inferior. De ello se deduce que quien ha cometido actos tales cuyo castigo es la muerte se ha colocado a sí mismo fuera de la comunidad moral y ha perdido sus derechos como persona.⁷

Durante el siglo XIX se mantiene este modelo. Sin embargo, se trata de una época de numerosas investigaciones, comienza a surgir el conflicto entre el deseo del médico de investigar y el respeto por la voluntad del paciente.

Claude Bernard (1852), considerado el padre del método experimental en medicina, notable fisiólogo que defiende explícitamente el experimento ordinario (*per accidens*) en humanos, rechaza enfáticamente el experimento extraordinario (*per se*). Con el enfermo, solo cuenta el principio de beneficencia.^{1, 7}

2) SEGUNDO PERÍODO (1900-1947): La investigación clínica diseñada y el principio de autonomía.

A la inversa de lo ocurrido en el período anterior, durante el presente nada puede ser denominado clínico si primero no ha sido validado. Por lo tanto, la investigación clínica en seres humanos (proceso de validación) tiene que ser *per se* y no *per accidens*.

Este giro obedece a un cambio de paradigma epistemológico. La crisis del conocimiento empírico muestra que no hay leyes universales y necesarias por esta vía. Desde el Círculo de Viena (exponente del positivismo lógico) se abandona el inductivismo ingenuo y comienza a defenderse un inductivismo crítico que afirma que las leyes científicas son sólo probables. Más tarde, Popper dirá que las hipótesis no pueden ser verificadas sino tan solo falsadas denominándose falsacionismo. La provisionalidad del conocimiento científico, puesta en evidencia por estas corrientes epistemológicas, obliga a revisar constantemente las teorías.^{1,7}

El principio inductivista de la analogía también se debilita. Durante el siglo XIX se pasaba directamente de la farmacología experimental en animales a la terapéutica clínica en seres humanos. Pero, en ese momento Paul Ehrlich plantea que la farmacología experimental es necesaria, pero no suficiente, requiriéndose una terapéutica experimental en humanos antes

de la terapéutica clínica. Esta terapéutica experimental se llevará a cabo en el hospital, lo que implica la adopción de un criterio de desigualdad considerado hoy violatorio del principio de justicia.

En esta etapa se vuelve esencial la necesidad de controlar el conocimiento fortuito. La ciencia se vislumbra como un saber capaz de controlar y predecir fenómenos. El campo de la salud no es ajeno a esto y, para que el control sea efectivo, todo lo que se pretende aplicar en la clínica ha de resistir previamente el contexto de justificación. De esta forma se pasa del experimento casual, típico del período anterior, al diseño experimental.¹

Esta nueva metodología de investigación privilegia los estudios experimentales sobre los observacionales, los prospectivos sobre los retrospectivos, los que poseen un grupo control sobre los que trabajan sólo con un grupo activo, los aleatorios sobre los no randomizados, etc.⁷

La lógica de la investigación conduce a privilegiar la autonomía sobre la beneficencia. Se exige el permiso del sujeto para llevar a cabo prácticas investigativas, pero la autorización es considerada condición suficiente para su ejecución. El potencial daño sobre el sujeto de investigación no es tenido en cuenta y hasta se considera que el daño producido a unos pocos se justifica en pos del avance de la ciencia y del beneficio de la humanidad. Con esta ideología los abusos no tardan en sucederse. Así, en 1931, para poner freno a los mismos, la legislación alemana exige que el consentimiento sea obtenido “de modo claro e indudable”. Paradójicamente, las investigaciones alemanas durante la segunda guerra mundial son paradigmáticas en la violación de los derechos de las personas.⁷

En 1947, el Código de Núremberg se erige como un nuevo intento de protección. Este código, no obstante, continúa privilegiando la autonomía del sujeto a la que suma la autonomía del investigador. Sugiere que no es conveniente legislar para no coartar la libertad de investigación y otorga un voto de confianza a la autorregulación moral.⁷

Pero el respeto por la autonomía (es este el principio que se intenta resguardar con el consentimiento informado exigido desde Núremberg) no es una cuestión fácil. El mismo concepto de *autonomía* varía de acuerdo a diferentes posiciones filosóficas.

3) TERCER PERIODO (desde 1947 hasta la actualidad): La investigación clínica regulada y la ética de la responsabilidad.

Los excesos continuaron haciéndose, incluso más frecuentes. La reacción de la comunidad científica transcurrió por dos carriles distintos: por un lado, revivió la actitud nostálgica del primer período y, por otro, surgió una actitud innovadora.

La actitud nostálgica implicaba una fuerte crítica a la ética de la autonomía y una añoranza de la situación clásica. Contaba como representante a Henry K. Beecher, un médico anesthesiólogo norteamericano, quien propone la distinción entre experimentos terapéuticos y no terapéuticos (investigación clínica e investigación biomédica no clínica, respectivamente). Beecher introduce cierta confusión en la terminología pues la llamada por él investigación no terapéutica es aquella en la que intervienen sujetos sanos o con patología no relacionada con lo que se está investigando. De esta manera surge la paradoja según la cual, la fase I de la investigación clínica farmacológica no es investigación clínica.⁷

Al igual que el segundo período, se insiste en el diseño de los experimentos y en la calidad moral de los investigadores. Asimismo se repudian las regulaciones pero ahora se pone el acento fuertemente en la beneficencia. A este perfil corresponde la Declaración de Helsinki (1964) con sus reformas ulteriores. Por su parte, quienes adscriben a una actitud innovadora bregan por la necesidad de regulación y la búsqueda de una nueva teoría ética.⁷

En 1961 se había producido el escándalo de la talilomida. Esto llevó a que entre 1962 y 1966 se promoviera la participación de comités de ética en la evaluación de protocolos de investigación, los que deben revisar tres puntos: 1) los derechos y el bienestar de los sujetos, 2) la pertinencia de los métodos utilizados para obtener el consentimiento informado, y 3) la proporción riesgo/beneficio.

En 1972 el periodista Jean Heller publica el Tuskegee Syphilis Report en el New York Times. Esto provoca un escándalo y conmociona de tal manera la opinión pública que obliga al Congreso de los Estados Unidos a ocuparse en el asunto, se crea en ese año la *National Commission for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research*.⁷

En 1979 dicha comisión da a conocer el *Belmont Report* en el que quedan claramente establecidos tres principios que deben respetarse en cualquier investigación con humanos. Estos principios son el *respeto de las personas* cuyo correlato legal será el consentimiento informado, la *beneficencia* que obligará a una evaluación de la relación riesgo-beneficio y la *justicia* que regulará la selección de sujetos y hace que exista una equitativa distribución de los riesgos y beneficios entre todos los afectados, igualmente la protección de la privacidad y la confidencialidad.

Sin embargo, estas Declaraciones Internacionales no bastaron para cautelar por los derechos de las personas en el marco de la investigación clínica, por el mero mecanismo de la autorregulación de los médicos y la humanidad se vio forzada a establecer nuevas y mejores herramientas de control.² De este esfuerzo surgieron: Código de Reglamentos Federales de EE.UU. (también llamado *Regla Común (The Common Rule)* (1980); Pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (Council for International Organizations of Medical Science, CIOMS) (1982); Conferencia Internacional sobre Armonización (International Conference on Harmonization, ICH) (1997); Comité Asesor Nacional de Bioética (National Bioethics Advisory Committee, NBAC) EUA (1997).

A fines de 1997, la 29ª Asamblea General de la UNESCO aprobó la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, en la que se enfatiza el respaldo a todas las Declaraciones anteriores y se establece la perentoria necesidad de mecanismos regulatorios y de control en los países para las investigaciones en seres humanos, se da importancia a la creación de redes de comités de ética independientes que deben velar por su cumplimiento.²

La investigación clínica puede seguir una metodología experimental u observacional y los ensayos o estudios se denominarán, por tanto, experimentales y observacionales, respectivamente. En el diseño experimental, el investigador establece los tratamientos, selecciona a los pacientes, marca las variables a medir, etc.⁸ Los ensayos clínicos son un tipo de ensayo experimental que resulta un tipo de investigación imprescindible para poder comercializar un medicamento.

El ensayo clínico aleatorizado ha revolucionado la práctica médica alrededor del mundo. Los relatores de la historia de los ensayos clínicos (algunos de ellos médicos, otros epidemiólogos o estadísticos), han descrito la evolución de esta metodología y sus historias sugieren que por siglos los médicos se han enfrentado con los mismos problemas: cómo comparar intervenciones terapéuticas y cómo evitar la posibilidad de sesgo al hacerlo. Así, los precursores Jan B. Helmont en el siglo XVII y James Lind en el siglo XVIII han sido "canonizados" en la historia de los ensayos clínicos, como también el obstetra húngaro Ignác Semmelweis y el médico danés Johannes Fibiger, considerados pioneros en el desarrollo de las investigaciones sobre intervenciones médicas. En 1865, el fisiólogo francés Claude Bernard, en su *Introducción al estudio de la medicina experimental*, subrayó la necesidad de efectuar experimentación comparativa como regla para investigar la efectividad de intervenciones terapéuticas. Unos años antes, en 1834, el médico francés Pierre Charles Louis propuso el método numérico para evaluar el efecto comparativo de las intervenciones clínicas y sentó las bases para el uso del método estadístico en la investigación en salud.⁹

Fisher, el padre de la estadística, fue el primero en realizar un experimento aleatorizado, aunque no precisamente en medicina, sino en agricultura, su campo de trabajo. Amberson aplicó por primera vez la aleatorización en 24 pacientes afectados de tuberculosis. Para aleatorizar, lanzó cada vez una moneda al aire. Pero fueron los experimentos del *British Medical Council*, dirigidos por Bradford-Hill, los que iniciaron la era moderna de los ensayos clínicos con grandes muestras de pacientes y ensayos cuidadosamente planificados con antituberculosos, antihistamínicos, cortisona y aspirina en el tratamiento de la artritis y anticoagulantes en la enfermedad cerebrovascular.⁸

En el año 1950 esta metodología evolucionó hacia el ensayo clínico controlado y aleatorizado, que consistía en comparar diferentes alternativas terapéuticas en grupos de pacientes asignados a cada intervención través de algún método de sorteo o aleatorización. Un desarrollo similar ocurrió paralelamente en Europa y los Estados Unidos en la segunda mitad del siglo XX, generando múltiples estudios de valoración terapéutica, para numerosas enfermedades como la úlcera gástrica, el infarto de miocardio, el cáncer o los accidentes cerebrovasculares con esta metodología. Entre otros, es memorable el masivo ensayo clínico de campo realizado en 1954 en los Estados Unidos para probar la vacuna a virus vivos de

Jonas Salk contra la poliomielitis, que incluyó 623.972 niños en edad escolar y que puede considerarse uno de los ensayos clínicos más grande de la historia de la medicina.⁹

A partir de los cincuenta hay comparativamente menos cambios metodológicos en el diseño de los ensayos pero sí importantes cambios regulatorios y éticos. El caso de la talidomida, en los años sesenta, supuso un punto de inflexión a la hora de autorizar un nuevo fármaco. Hasta entonces, las agencias reguladoras otorgaban la autorización de comercialización con *dossiers* mínimos sobre eficacia y apenas se incluía la seguridad.

Entonces, los *dossiers* que deben presentarse en las agencias se hacen progresivamente más complejos y amplios y, poco a poco, la realización de ensayos clínicos aleatorizados para demostrar la eficacia deviene una norma básica, sin la cual los nuevos medicamentos no pueden ser aprobados. Paralelamente a la dimensión metodológica y reguladora, se desarrolló la ética de la investigación.⁸

Los avances en distintas ramas científicas en el siglo XX favorecen el surgimiento de un nuevo paradigma relacionado con la práctica médica. Este paradigma se basa en evidencias científicas y permite ofrecer servicios médicos de mayor calidad con costos menores asociados. Estimula además, la introducción sistemática del conocimiento científico a la práctica profesional, la educación continua y el desarrollo de la investigación clínica. El ensayo clínico aleatorizado es considerado el pilar metodológico más importante sobre el que se sustenta la investigación clínica moderna, constituye un motor impulsor para la Medicina basada en evidencia y es uno de los primeros niveles de obtención de resultados científicos.¹⁰

Control del sesgo de selección: Los métodos de asignación

Una de las principales preocupaciones en la investigación clínica constituye el control del llamado sesgo de selección, es decir: se deben comparar grupos similares para permitir inferencias confiables. Existen evidencias de la aplicación de este principio desde remotas épocas. En 1545, un cirujano del ejército francés, Ambroise Paré, aplicó un tópico hecho de cebollas pisadas (que le había sido sugerido por una vieja mujer de campo) a partes de heridas y quemaduras, dejando otras partes al efecto de remedios tradicionales o bien sin tratamiento. Este experimento le permitió inferir y reportar que el ungüento de cebollas

parecía ser más efectivo que los tratamientos alternativos. Dos siglos más tarde, en 1753, otro cirujano naval escocés llamado James Lind realizó un muy conocido experimento controlado en marineros que padecían escorbuto: seleccionó doce enfermos (los más similares que podía conseguir) y comparó seis tratamientos alternativos para la dolencia. Los dos marineros a los que se les habían prescrito naranjas y limas se recuperaron con mayor rapidez.

A estos ejemplos comienzan a sumárseles muchos otros en el siglo XIX. Durante la epidemia de escarlatina de 1854, el doctor Thomas Graham Balfour aplicó un método de selección alternada para generar dos grupos de niños que no habían padecido la enfermedad con el objeto de investigar si la belladona tenía efectos preventivos. En 1861, Ignác Semmelweis informó los resultados de su investigación controlada sobre los cuidados médicos y de parteras en una maternidad de Viena: gracias a que por un decreto de los Habsburgo la asignación de las parturientas a unos u otras era determinada sólo por el día de la semana y la hora de admisión, pudo observar que las mujeres asignadas a los médicos tenían tres veces más posibilidades de morir que las asignadas a parteras.

En una misma década, dos experimentos con vacunas resultaron satisfactorios: en 1881 Louis Pasteur inoculó animales en forma alternada con una presunta vacuna para el ántrax antes de exponerlos a una cepa virulenta de la bacteria; posteriormente, en 1898 el Premio Nobel danés Johannes *Fibiger* administró suero antidiftérico a pacientes admitidos al hospital en días alternos, y dejó al resto solo con el tratamiento tradicional. El mismo *Fibiger* enfatizó los principios metodológicos aplicados en este ensayo clínico: el estudio de un gran número de pacientes para permitir evidenciar las diferencias controlando el error aleatorio, el control de la variación estacional mediante el uso de un período de estudio de un año y la asignación alternada para controlar el sesgo de selección.

Para quienes consideran que los métodos de asignación sistemática pueden considerarse aleatorios, éstos fueron los primeros ensayos clínicos aleatorizados de la historia; sin embargo, puede argumentarse que, si bien la asignación alternada controla parcialmente el sesgo de selección, no cumple estrictamente con el principio de equiprobabilidad que requiere la selección al azar.

A comienzos del siglo XX, en 1907, William Fletcher describió su comparación sobre protección contra el beriberi por medio de dos distintas preparaciones del arroz que asignó a los pacientes según tuvieran número par o impar en una fila alineada desde la izquierda. En 1918, Adolf Bingel informó un ensayo clínico controlado sorprendente que incluyó casi mil pacientes, en el que aplicó tanto la asignación alternada para controlar el sesgo de selección como el uso de un suero control indistinguible del suero antitoxina diftérica para evitar el sesgo del observador. A partir de 1920, la utilización de grupos generados por medio de asignación alternada se convirtió en una práctica común. Sin embargo, no fue hasta la década del 30 que el método de asignación aleatorizada (propuesto por Van Helmont casi tres siglos antes) comenzó a aplicarse en numerosos estudios de investigación clínica.⁹

La aleatorización (mecanismo por el cual se adopta una decisión a tomar en base a la suerte por medio de algún procedimiento de sorteo) es el fundamento de los estudios de investigación clínica considerados como "regla de oro" de la epidemiología actual. Esta valoración tiene bases metodológicas y éticas. Por un lado, el procedimiento aleatorio permite obtener grupos semejantes en su composición en cuanto a características basales de los enfermos. Por el otro, se considera que dejar librada al azar la asignación de tratamientos en caso de incertidumbre sobre su efectividad es lo más justo desde el punto de vista ético. La aleatorización permite, además de generar grupos comparables o equivalentes de individuos, estimar el grado de error aleatorio.

Una pauta metodológica adicional para evitar el sesgo de selección fue la incorporación del enmascaramiento de la secuencia de asignación (tanto si es aleatorizada como alternada) para aquellos involucrados en la inclusión de los pacientes en el ensayo. Un hito metodológico con respecto a esta normativa, lo constituyó el informe del ensayo clínico del Medical Research Council sobre el tratamiento con estreptomina para la tuberculosis en 1948.⁹

Los ensayos clínicos controlados aleatorizados son considerados el paradigma de la investigación epidemiológica, porque son los diseños que más se acercan a un experimento por el control de las condiciones bajo estudio y porque pueden establecer relaciones causa-efecto si las siguientes estrategias se establecen eficientemente: a) asignación de la maniobra de intervención mediante mecanismos de aleatorización en sujetos con

características homogéneas que permiten garantizar la comparabilidad de poblaciones; b) la utilización de un grupo control permite la comparación no sesgada de efectos de dos posibles tratamientos, el nuevo, habitual o placebo; c) el cegamiento de los grupos de tratamiento permite minimizar los posibles sesgos de información y posibilita la comparabilidad de información, y d) finalmente, la incorporación de las estrategias descritas previamente permiten la comparabilidad en el análisis.^{11,12}

Estos estudios proporcionan la mejor evidencia científica. 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. La habilidad de trabajar, evaluar críticamente (en relación con su validez y utilidad) e incorporar este creciente cuerpo de evidencias en la práctica diaria, ha propiciado el surgimiento de un nuevo modelo: Medicina Basada en la Evidencia.¹³

Fases de un ensayo clínico para evaluar efectos terapéuticos de nuevos fármacos

La investigación clínica de evaluación de un nuevo agente terapéutico (incluidas vacunas), previamente no evaluado, es generalmente dividida en cuatro fases. Aunque las fases pueden ser conducidas secuencialmente, en algunas situaciones se pueden traslapar.

La fase I. Incluye el inicio de estudio de un nuevo agente farmacológico en un grupo de entre 20 y 80 sujetos. Son cercanamente monitoreados y pueden ser conducidos en sujetos sanos o con condiciones mórbidas. Esta fase del estudio es diseñada para determinar las acciones farmacológicas, el metabolismo de las drogas en humanos, así como los mecanismos de acción, las reacciones adversas asociadas con el incremento de dosis y, si es posible, obtener evidencia temprana de su efectividad. Asimismo, también incluye estudios en los que los nuevos agentes farmacológicos son utilizados como herramientas de investigación para explorar fenómenos biológicos o el proceso de enfermedad. Durante esta fase se cuantifican ampliamente los efectos farmacocinéticos y farmacológicos que permitirán planear la fase subsiguiente.

La fase II. Contiene los estudios clínicos controlados, conducidos para evaluar la efectividad de las drogas para una particular indicación en pacientes con la enfermedad o condición bajo estudio; para determinar los efectos adversos más comunes y los riesgos asociados con el

uso de estos nuevos agentes farmacológicos. Esta fase debe ser bien controlada, cercanamente monitoreada y conducida en un pequeño número de sujetos. Puede subdividirse en fase IIA, donde se decide si el tratamiento u otro procedimiento en particular son suficientemente efectivos para justificar un estudio adicional. Para ello se fija un nivel de efectividad, y a partir de éste se evalúa la posibilidad de encontrar 95 % de éxitos o, por el contrario, se admite 5 % de fracasos. La fase IIB es desarrollada para estimar la efectividad y la magnitud de la misma. Con esta información es posible planear tamaños de muestra en estudios de fase III.

La fase III. Es realizada cuando existe evidencia preliminar que sugiere efectividad del nuevo agente farmacológico obtenido, y se pretende ganar información adicional acerca de la seguridad y efectividad que son necesarias para evaluar la relación beneficio-riesgo. Esta fase de estudio es desarrollada generalmente con un gran número de sujetos.

Los estudios clínicos fase IV incluyen todas las investigaciones realizadas después de la aprobación del medicamento; en otras palabras, son los estudios de medicamentos de uso rutinario o también se conocen como estudios de posmercadeo.^{14,15} El objetivo de estos estudios está muy definido, obtener conocimiento adicional de la eficacia y seguridad de un medicamento.¹⁴ La información obtenida acerca de un medicamento en los estudios fase I a III no proporciona bases suficientes para establecer conclusiones finales acerca del valor clínico de un medicamento posterior a su comercialización. En comparación con la fase III, la cual tiene un tipo de diseño clásico de ensayos clínicos aleatorizados, la fase IV requiere de diferentes diseños: reportes de casos, series de casos, estudios de observación comprensiva, estudios de casos y controles, estudios de cohorte, análisis de perfil de prescripción y de reporte de eventos adversos, análisis comparativo de bases de datos y estudios de costo beneficio. Estos son algunos ejemplos de tipos de diseño utilizados en esta fase.¹⁵

Algunos aspectos metodológicos

Al definir la hipótesis primaria de un ensayo clínico se ha sugerido que los investigadores no sólo establezcan una hipótesis nula de no efectos en el tratamiento en la comparación de

grupos, sino que con base en una revisión sistemática puedan elegir algunas hipótesis secundarias alternativas, claramente definidas antes de iniciar el estudio.

Asimismo, para evaluar si el diseño es apropiado para responder a la pregunta de investigación deben considerarse los siguientes aspectos:

- a) definición del evento resultado primario,
- b) disponibilidad del protocolo de tratamiento bajo estudio,
- c) identificación de la población elegible.¹⁶

Cegamiento

El cegamiento es una condición impuesta sobre un procedimiento específico para intentar guardar el conocimiento del tratamiento asignado, el curso del tratamiento u observaciones previas. Los procedimientos usualmente cegados son la intervención asignada o evaluación del *estatus* de los sujetos de estudio. El cegamiento previene determinados sesgos en las diversas etapas del ensayo clínico y protege la secuencia después de la asignación al grupo de tratamiento. Al respecto, existen básicamente tres niveles de cegamiento, entre los cuales se encuentran el simple, el doble y el triple.^{16, 17}

Placebo

Un placebo es un agente farmacológicamente inactivo que los investigadores administran a los participantes en el grupo control de un ensayo clínico. El primer ensayo clínico controlado con placebo fue conducido probablemente en 1931, cuando se probó el *sanocrysin* en comparación con agua destilada en pacientes con tuberculosis. Desde entonces, los ensayos clínicos aleatorizados con placebo han sido controversiales, especialmente cuando los participantes son asignados de manera aleatoria en una de sus ramas (placebo por ejemplo) y por lo tanto se les priva del tratamiento efectivo.^{16, 18}

Ética de la investigación en ensayos clínicos aleatorizados

Proteger los derechos y el bienestar de los que participan en investigaciones científicas constituye el propósito actual de la ética de la investigación. Lamentablemente, la historia ha

señalado investigaciones que no consideraron a los participantes como personas, sino como objetos de estudio. Por esta razón, la Declaración de Helsinki,¹⁹ en 1964, estableció uno de los primeros antecedentes en principios éticos de investigaciones en seres humanos. A este respecto, el Artículo 5º expresó su preocupación por el bienestar de los seres humanos, el cual debe tener [siempre] supremacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.¹⁶

Consentimiento informado

Un ensayo clínico exitoso depende, entre muchos factores, del proceso de obtención del consentimiento informado (CI). De acuerdo con estándares internacionales, el CI consiste en una decisión de participar en una investigación hecha por un individuo competente que ha recibido la información necesaria, la ha comprendido adecuadamente y, después de considerar la información, ha llegado a una decisión sin haber sido sometido a coerción, intimidación ni a influencias o incentivos indebidos.²⁰ Idealmente, la decisión de participar en un ensayo es un proceso que incluye la discusión del estudio con el investigador responsable, así como otros colaboradores, la garantía de que la información fue comprendida por el participante para que, finalmente, otorgue la firma en el documento de CI, ya sea el sujeto o su representante legal, aspectos que han sido estandarizados por organizaciones internacionales.

Comités de ética

Los comités de ética existen para asegurar, en primer lugar, que la investigación responda a las necesidades de salud de la población; en segundo lugar, que no exponga a los participantes a riesgos inaceptables e innecesarios y, en tercer lugar, que los participantes potenciales tendrán la garantía de ser completamente informados y, por lo tanto, tener la capacidad para evaluar las consecuencias previstas de su participación y decidir entonces su ingreso al estudio, mediante un consentimiento genuino.¹⁶

Conferencia internacional de armonización y buenas prácticas clínicas

Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), en inglés, *Good Clinical Practice*, es un estándar para el diseño, conducción, desarrollo, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de estudios de investigación clínica en los que participan seres humanos como sujetos de estudio. El

cumplimiento de la BPC asegura dos aspectos fundamentales en los estudios donde se pone a prueba un medicamento o un equipo de diagnóstico previo a su comercialización: a) la protección de los derechos, la seguridad, y el bienestar de los sujetos de estudio, y b) la credibilidad de los datos generados, necesaria para el registro de una innovación terapéutica en cualquier parte del mundo.

Los lineamientos para la conducción de estudios clínicos, conocidos como ICH (por sus siglas en inglés) constituye el estándar bajo el cual se rigen los países originalmente incluidos para llevar a cabo investigación en seres humanos y, por lo tanto, sugiere que cualquier grupo de investigación de otro país que desee realizar estudios clínicos y aportar datos que sean válidos en Estados Unidos de América (EUA), la Comunidad Europea y Japón, debe acogerse a estos lineamientos.²¹

Los lineamientos de las BCP son el estándar que se sigue durante el desarrollo de protocolos de investigación clínica. A este respecto, se encuentran claramente especificadas las responsabilidades y funciones del investigador y del patrocinador, los contenidos básicos del protocolo de investigación del ensayo clínico, el manual del investigador y los documentos esenciales para la conducción de un estudio clínico. Aquí se cubren todos los aspectos de preparación, monitoreo, reporte y archivo de estudios clínicos.

Ensayos Clínicos controlados y aleatorizados. Su contexto en Cuba

El desarrollo de nuevos fármacos es un proceso complejo y la evaluación clínica de estos compuestos es uno de sus componentes fundamentales. En Cuba, existe un desarrollo importante de la biotecnología y de centros de investigación que producen novedosos productos que necesitan de la evaluación clínica según estándares nacionales e internacionales.²²

Por la necesidad imperiosa de lograr buena calidad y velocidad en la obtención de resultados de las investigaciones clínicas que evalúan productos de la industria biotecnológica cubana, elementos que permiten su registro sanitario tanto en Cuba como en los países donde se pueden comercializar, se crea a fines de 1991, una organización para el diseño y conducción de los ensayos clínicos concebida como Centro Nacional y de forma inmediata, como red de coordinación (CENCEC).⁶

La investigación clínica en Cuba se realiza en unidades asistenciales del Sistema Nacional de Salud Pública que deben poseer ciertas cualidades para ejecutar las mismas con calidad. En el caso de los ensayos clínicos aleatorizados es requisito indispensable tener una aprobación del comité de ética de la investigación para comenzar el estudio en cada sitio, cuya función primordial es proteger a los sujetos que se incluyen en la investigación.²³

En Cuba se ha otorgado siempre gran importancia a los ensayos clínicos dada fundamentalmente por su contribución a la educación de los médicos en favorecer el sentido crítico y la correcta evaluación del uso de nuevos medicamentos y otras terapias médicas así como de medios de diagnóstico, lo que contribuye a la elevación de la calidad de los servicios médicos.

Además de los resultados de los estudios que apoyan el registro sanitario de los nuevos tratamientos, los ensayos clínicos tienen otros beneficios, entre ellos, la mejoría que se produce en los indicadores de salud que se modifican por los resultados de la introducción de un nuevo producto o de una nueva indicación, así como los cambios que se producen en los patrones de atención médica de la enfermedad en que se evalúa el producto, ya que se exige para la aceptación del protocolo del ensayo clínico, los mejores estándares de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la enfermedad.²²

En ocasiones, el ensayo clínico contribuye a la introducción de nuevos métodos para el diagnóstico, nuevas tecnologías de evaluación y nuevas terapéuticas asociadas al producto en estudio como los tratamientos concomitantes o tratamientos activos utilizados en los grupos controles. Otros beneficios incluyen la formación y perfeccionamiento de los recursos humanos que participan en el estudio, en la propia especialidad, puesto que por el propio ensayo clínico, se ven obligados a estudiar aspectos del estado del arte de la enfermedad o entidad en evaluación y en otros campos de la investigación, como son las Buenas Prácticas Clínicas y aspectos éticos.^{10, 24} Todos estos aspectos contribuyen a un mayor rigor científico y por ende, a una mejor atención a los pacientes.

A través de los ensayos clínicos puede lograrse una mejor organización y coordinación entre los diferentes departamentos y servicios dentro de una institución, lo cual eleva el nivel de ejecución de los diferentes procesos.

CONCLUSIONES

El ensayo clínico aleatorizado es considerado como la metodología estándar de la Investigación Clínica. Representa un papel importante en la obtención de las evidencias científicas necesarias para sustentar estas decisiones pues constituye el patrón de oro de evaluación de nuevos fármacos y propulsor de la Medicina basada en la evidencia.

Las investigaciones clínicas en el contexto cubano se emprenden teniendo en cuenta los problemas de salud identificados en la población y se desarrollan con alto rigor científico lo que permite obtener resultados que pueden contribuir a la toma de decisiones en el ámbito de la salud pública.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gracia Guillén D. Investigación clínica. In: Profesión Médica: investigación y justicia sanitaria. Santa Fe de Bogotá: Buho; 1998.p. 77-110.
2. Aragón Palmero FJ. Dilemas éticos de la Investigación Clínica. Hospital General Docente Dr. Antonio Luaces Iraola. Ciego de Ávila. [Citado 14 Jun 2014]. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/uvs/cirured/dilemas_eticos_de_la_investigacion_clinica.pdf
3. Lage Dávila A. El doble paradigma de la investigación clínica. Rev Cubana Farm [revista en la Internet]. 2011 Mar [citado 2014 Abr 02]; 45(1): 1-3. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152011000100001&lng=es
4. Araujo Ruíz J, Arencibia Jorge R, Gutierrez Calzado C. Ensayos clínicos cubanos publicados en revistas de impacto internacional: estudio bibliométrico del período 1991-2001. Rev. Esp. Doc. Cient 2002[Citado 14 Jun 2014];25(3). Disponible en: <http://redc.revistas.csic.es/index.php/redc/article/viewFile/103/168>
5. Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas. IV Conferencia Panamericana para la armonización de la reglamentación farmacéutica. República Dominicana: Conferencia; 2005. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18627es/s18627es.pdf>

6. Pascual López MA, Jiménez Rivero G, Torres Pombert A, Fors López MM, López Zayas I. Surgimiento, evolución y principales resultados del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Rev Cubana farmacia 2011. [Citado 10 Jun 2013]; 45(1): 4-18. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v45n1/far02111.pdf>
7. Outomuro D, Trujillo JM, Khon Lorcarica AG. Las desventuras éticas de la Investigación Clínica. 2002 [Citado 14 Jun 2014] Disponible en: <http://www.aabioetica.org/reflexiones/door1.HTM>
8. Martínez Nieto C et al. Ensayos clínicos en España. Ética, normativa, metodología y aspectos prácticos. 2010 Sociedad española de farmacia hospitalaria [Citado 14 Jun 2014] Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/libroensayosclinicos/Libro_ECespana.pdf
9. Demirdjian G. Historia de los Ensayos Clínicos aleatorizados. Arch. argent. pediatr. Buenos Aires 2006 [Citado 10 Jun 2013]; 104(1). Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752006000100010
10. Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, Quan H, Guyatt GH. The reporting of methodological factors in randomized controlled trials and the association with a journal policy to promote adherence to the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) checklist. Control Clin Trials. 2002 [Citado 14 Jun 2014]; 23:380-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12161081>
11. Barbui C, Violante A, Garattini S. Does placebo help establish equivalent in trials of new antidepressants? Eur Psychiat 2000 [Citado 14 Jun 2014];15: 268-273. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/.../pii/S0924933800002339>
12. Rivera JA, Sotres-Alvarez D, Habicht JP, Shamah T, Villalpando S. Impact of the Mexican program for education, health, and nutrition (Progresa) on rates of growth and anemia in infants and young children: A randomized effectiveness study. JAMA 2004[Citado 14 Jun 2014]; 291:2563-2570. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173147>
13. Sachett DL, Rosemberg WMC. The need for evidence-based medicine. JR Soc Med. 1995 [Citado 28 Jul 2014]; 88:620-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8544145>
14. Traversa G, Bignami G. Ethics problems in phase IV of drugs studies. Ann Ist Super Sanita 1998 [Citado 28 Jul 2014] ;34:203-208. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9810742>

15. Linden M. Differences in adverse drug reactions in phase III and phase IV of the drug evaluation process. *Psychopharmacol Bull* 1993 [Citado 28 Jul 2014] ;29:51-56.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8378512>
16. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Gutiérrez-Castrellón P, Angeles-Llerenas A, Hernández-Garduño A, Viramontes J L. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud pública Méx* [serial on the Internet]. 2004 Dec [citado 06 Abr 2015] ; 46(6): 559-584.
Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342004000600012&lng=en
17. Schulz K, Grimes D. Blinding in randomised trials: Hiding who got what. *Lancet* 2002 [Citado 28 Jul 2014] ; 359:696-700. Disponible en: http://apps.who.int/rhl/LANCET_696-700.pdf
18. Rosner F. The ethics of the randomized clinical trials. *Am J Med* 1987 [Citado 28 Julio 2014]; 82(2):283-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3812521>
19. World Medical Association. (1996, 2000). Declaration of Helsinki. Edinburgh, Scotland. [Citado 28 Jul 2014] Disponible en: http://www.wma.net/e/policy/17-c_e.html
20. Council for International Organizations of Medical Sciences, 1993; 2002. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Geneva, Switzerland. 2002 revisión. [Citado 28 Jul 2014]. Disponible en: http://www.cioms.ch/publications/guidelines/guidelines_nov_2002_blurb.htm
21. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) adopts Consolidated Guideline on Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use. *Int Dig Health Legis* 1997;48:231-234.
22. Fors López MM. Los ensayos clínicos y su contribución a la salud pública cubana. *Rev Cubana Salud Pública* 2012 [Citado 10 Jun 2013]; 38(5): 771-780 Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/spu/vol38_5_12/sup10512.htm
23. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos [Internet]. La Habana: el Centro; 1997-2012 [Citado 14 Jun 2013]. Disponible en: <http://www.cecmec.sld.cu/>

24. Pérez Ojeda L. Retos en regulación de Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. IX encuentro de autoridades competentes en medicamentos de los países Iberoamericanos. Santiago de Chile Septiembre de 2012. [Citado 28 Jul 2014]. Disponible en:

http://www.portaleami.org/encuentros/IX-Chile/docs/presentaciones/4.2-Retos_BPC-Cuba-L.Perez.pdf

Recibido: 07/01/2014

Aprobado: 27/02/2015

Tatiana Marañon Cardonne. Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Coordinadora y Responsable de los Ensayos Clínicos, Vicedirección Docencia e Investigaciones. Hospital General Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso. Reparto Pastorita, Carretera del Caney esquina 23, Santiago de Cuba. CP. 90400. tatiana@hospclin.scu.sld.cu