

# Investigación clínica

## Autores del contenido

**Sandra Muvdi Arenas, Md, Msc.**  
Dermatóloga. Epidemióloga Clínica  
Instituto Nacional de Dermatología. Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta

**Sandra Rubiano Zalamea, Md**  
Médica Internista.  
Centro de Estudios e Investigación en Salud. Fundación Santa Fe de Bogotá.  
Fellow Pan American Bioethics Initiative (PABI). Ethics Programs. Miami University.

*Este módulo fue desarrollado como parte de las actividades de la Iniciativa Panamericana en Bioética (PABI), proyecto financiado por el grant 1R25TW008186-01 del Centro Internacional Fogarty, Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América.*

## Introducción

El propósito de este módulo es comprender los fundamentos de la investigación clínica, las fases del desarrollo e investigación de medicamentos y los aspectos éticos que se deben considerar en su diseño y ejecución.

## Objetivos De Aprendizaje

Al completar este módulo el estudiante debe ser capaz de:

- Reconocer las situaciones en las que está indicado realizar una investigación clínica.
- Conocer las fases de investigación de medicamentos.
- Comprender los dilemas éticos que se presentan en el diseño y ejecución de ensayos clínicos.
- Comprender la estructura básica de un ensayo clínico.
- Comprender los fundamentos de las Buenas Prácticas Clínicas en Investigación y motivarse a profundizar en su conocimiento.

## Investigación Clínica

Lo primero que debemos cuestionarnos es si la pregunta de investigación amerita un ensayo clínico. No todas las preguntas necesitan ser respondidas, y no todas las que requieren respuesta justifican un ensayo clínico. Una pregunta de investigación que conduzca a un ensayo clínico debe tener la suficiente importancia para justificar posibles eventos adversos. Debe tener relevancia desde el punto de vista clínico o de salud pública. Aunque la pregunta sea importante podría no ser factible ni ética su realización, por ejemplo no se puede inducir a fumar para demostrar el daño que produce el cigarrillo. (1)

## Desarrollo de Medicamentos

Desde el comienzo de la humanidad, los seres humanos han empleado sustancias para aliviar sus enfermedades. Inicialmente eran sustancias tomadas de la naturaleza y probablemente evaluadas mediante ensayo y error. El período del Renacimiento sentó las bases para el pensamiento científico en la preparación de medicamentos. A pesar de los progresos en el pensamiento había muy pocos medicamentos disponibles al final de 1800. Al inicio de 1900 comenzó la producción sintética de drogas por métodos químicos, lo que dio origen a la industria farmacéutica. Inicialmente se enfocaban los esfuerzos en la identificación de ingredientes activos en productos naturales y su síntesis posterior. El último siglo ha sido testigo de un avance impresionante en el conocimiento de la biología celular y molecular y en la década de 1970 se comenzaron a desarrollar productos de DNA recombinante. Esto dio inicio a la biotecnología. El conocimiento profundo de los mecanismos patogénicos de las enfermedades y del genoma humano, de la mano de la industria farmacéutica, han propiciado grandes avances en el tratamiento de las enfermedades en el último siglo. (2)

Sin embargo, se requiere un proceso complejo, costoso y largo para desarrollar nuevos medicamentos. Se estima que de 5.000 a 10.000 compuestos que tienen algún sustento científico de ser efectivos en una determinada enfermedad, solo uno será aprobado para uso en humanos y que el costo promedio para producir una nueva droga es de 1 a 1,2 billones de dólares.

El último siglo también ha sido testigo de la investigación sistemática para el desarrollo de drogas, y así el tiempo promedio desde el descubrimiento de un producto hasta su aprobación para uso en humanos ha aumentado progresivamente en las últimas décadas. En la década de los 60's era de 8,1 años, en los 70's de 11,6 años, en los 80's 14,2 años y en la década de los 90 se estimaba en 15,3 años. Ha sido importante el exigente proceso que debe realizar la industria para la aprobación de un producto, con el fin de garantizar que éste sólo sea disponible para los individuos cuando se haya demostrado que sea efectivo y seguro. (3)

Es muy importante que tanto los clínicos como los investigadores aprendamos los fundamentos básicos a considerar al evaluar la efectividad de las intervenciones.

### Fases de la Investigación de Medicamentos

Una vez se identifica una molécula potencialmente útil en el tratamiento de una enfermedad, es indispensable evaluar si hace más beneficio que daño en caso de usarse en humanos. Para ello, se siguen una serie de pasos sucesionales que van desde la etapa de investigación pre-clínica hasta los estudios de post-comercialización o post-mercado.

### Estudios pre-clínicos o pre-fase I:

Antes de probarlos en seres humanos, los nuevos medicamentos son evaluados en animales y con estos estudios se pretende lograr al menos cinco objetivos:

Conocer la farmacocinética: Consiste en cuantificar el tiempo que toma la distribución de la molécula en varios tejidos y órganos.

Determinar la farmacodinamia: Se determina su efecto en la estructura y función de células, tejidos, órganos y sistemas.

Precisar sus metabolitos, efectos de los mismos y vías de excreción.

Conocer la dosis letal 50 (LD50), que consiste en administrar el medicamento a concentraciones que aumentan progresivamente hasta que llega a eliminar la mitad de los animales que la reciben.

Si se pretende emplear el medicamento en mujeres embarazadas o en período de lactancia, se administra a hembras de otras especies en estas condiciones y se estudian tanto los sujetos como sus crías con el fin de estudiar defectos congénitos, así como del crecimiento y desarrollo infantil.

Una vez se demuestra que la LD50 está muy por encima de la dosis requerida para el efecto farmacodinámico deseado, que los demás atributos evaluados son favorables y que el medicamento parece asequible y rentable, se prosigue entonces a su evaluación en seres humanos. Este proceso incluye una serie de fases sucesionales requeridas para aprobación por los entes reguladores y su posterior comercialización. Cada fase difiere de las otras en el objetivo que se plantea y en el tamaño de muestra requerido. La tabla 1 resume cada fase con su objetivo y número de pacientes usualmente empleado.

**Tabla 1. Fases de los Ensayos Clínicos para evaluar un nuevo medicamento o intervención**

Fase	Objetivo	Número de pacientes incluidos
Fase I	Explorar toxicidad, tolerancia y dosis.	10 a 30
Fase II	Determinar efecto terapéutico o verificar relación riesgo-beneficio.	20 a 50
Fase III	Comparar nuevo tratamiento con el tratamiento estándar/ un control / placebo.	100 a 1.000
Fase IV	Obtener información a largo plazo y a gran escala de morbilidad y efectos secundarios tardíos (post-mercado)	Cientos o miles

(Fuente: Stanley K. Design of Randomized Controlled Trials. Circulation 2007; 115; 1164-1169). (4)

#### Ensayos Fase I:

Se administran mínimas dosis del compuesto a unos pocos "voluntarios" con el fin de evaluar si los humanos tienen una farmacocinética, metabolismo y tolerancia similar a lo observado en animales. Si es así, el medicamento se administra en dosis progresivamente mayores a sujetos que pueden ser voluntarios sanos o, usualmente, pacientes con la enfermedad, hasta observar los efectos farmacodinámicos encontrados en animales. Se hace seguimiento clínico y de laboratorio estricto para evaluar todos los posibles efectos del tratamiento, deseables o no. Estos ensayos no son aleatorizados.

#### Ensayos Fase II:

En esta fase se administra el medicamento a un número mayor de pacientes con la enfermedad en la que se desea emplear. Los objetivos en esta fase son:

- Determinar la dosis necesaria para obtener el efecto deseado.
- Determinar la proporción de pacientes que responde y que no responde al medicamento.
- Confirmar los resultados de estudios farmacocinéticos y metabólicos previos.
- Continúa reevaluación de toxicidad.

Es muy importante ser muy estrictos en la evaluación de los resultados de los estudios de fase II, pues hay una gran cantidad de ensayos clínicos que pasan esta fase sin merecerlo, incurriendo en los altos costos que exige la realización de ensayos clínicos que, al final, darán resultados negativos.

#### Ensayos Fase III:

Esta fase exige el diseño de un experimento clínico aleatorizado controlado que considere todos los aspectos requeridos para que los resultados que se deriven de él sean válidos. Los aspectos fundamentales del diseño de este tipo de estudios son el foco principal de este módulo. El detalle de los aspectos operativos y éticos de los ensayos se profundiza en el curso sobre Buenas Prácticas Clínicas.

#### Estudios de Fase IV:

Después de la aprobación del medicamento es importante continuar la vigilancia especialmente con relación a la aparición de efectos adversos raros que podrían ser serios. Estos estudios permiten además evaluar la interacción con otros medicamentos, los determinantes de su uso en la práctica, el costo-efectividad, así como la evaluación de efectos en edades extremas y en aquellos individuos con co-morbilidad. (1, 5)

### ¿Cuándo debe hacerse un estudio para determinar si un tratamiento es mejor que otro? Concepto de "Equipoise" y principio de incertidumbre

Si bien es cierto que un ensayo clínico aleatorizado es la mayor evidencia disponible para determinar si una intervención es mejor que otra, el investigador no puede utilizarlo cuando le parezca, ya que debe tener en cuenta preceptos éticos y limitaciones pragmáticas. Un precepto clave es que un Ensayo Aleatorizado Controlado (EAC) se debe hacer sólo si los médicos y los pacientes tienen incertidumbre acerca de los efectos del tratamiento nuevo con relación al estándar. Este requisito representa un principio fundamental que protege a los pacientes de ser expuestos a tratamientos inútiles, a la vez que impulsa los avances en la terapéutica médica. En este punto los éticistas están de acuerdo.

**Equipoise clínico:** Se refiere a la incertidumbre de un grupo de expertos que no están de acuerdo sobre cuál tratamiento es mejor. Uno de los puntos más importantes a considerar es el de la elección de un control adecuado ya que si se elige un control inferior los resultados estarían sesgados a favor del nuevo medicamento.

**Incetidumbre individual:** Llamado también "equipoise teórico", refleja la creencia honesta de médicos individuales que un tratamiento no es preferido sobre el otro. Se ha llamado también "principio de incertidumbre", bajo el cual los EAC sólo son ética y científicamente permitidos si tanto el médico tratante como el paciente no tienen certeza con relación a los beneficios de los tratamientos que se ofrecen. Si la incertidumbre se refiere sólo al paciente se denomina "principio de indiferencia".

**Equipoise de la comunidad:** Este principio refleja incertidumbre al nivel de reclutamiento de paciente, grupos laicos, que ocasionalmente participan en el diseño de ECA y pueden tener impacto sobre la agenda de las políticas en investigación. (1,4,6)

El diseño de un ensayo clínico se ve influido especialmente por el "equipoise clínico".

En resumen, el concepto de "equipoise" implica que, desde el punto de vista ético, sólo podemos diseñar y conducir ensayos clínicos en áreas donde hay incertidumbre y solo pueden continuar en la medida que permanezca la incertidumbre. Es decir, para un EAC no es ético iniciar un ensayo clínico que no incluya el tratamiento estándar como uno de los brazos del estudio, así como tampoco es ético incluir en un brazo una terapia que se sabe que es inferior a cualquier otro tratamiento. En este punto puede haber también conflictos con relación a la calidad de la evidencia que debe haber disponible sobre los tratamientos y si el concepto de "terapia estándar" es un concepto individual, local, nacional o internacional.

Usualmente se considera un concepto local ya que hay amplias discrepancias en los sistemas de salud, así como en las creencias y nivel cultural en las distintas áreas geográficas del mundo. En la última revisión de la Declaración de Helsinki 2008, en su párrafo 30, establece que "al final de la investigación todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados y existentes, identificados por el estudio".

En una nota aclaratoria reafirma su posición que es necesario durante el proceso de planificación del estudio identificar el acceso después del ensayo de los participantes en el estudio a procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos que hayan resultado beneficiosos en el estudio o el acceso a otra atención apropiada. (8)

### ¿Es ético el uso de placebo como grupo control en eac?

En general se puede decir que hay dos formas de establecer los efectos de un tratamiento: mediante estudios observacionales o mediante estudios experimentales.

Los estudios observacionales son estudios en los que no se asignan los sujetos a una intervención sino que se observan los desenlaces de los tratamientos y son útiles para establecer pronóstico. La principal desventaja que tienen es la posibilidad de diferencias sistemáticas entre los grupos observados, diferentes al tratamiento en sí, que llevan a conclusiones equívocas acerca de los efectos del tratamiento.

Los ensayos clínicos son estudios en los que las condiciones tales como la selección de los grupos de tratamiento, la naturaleza de las intervenciones, las evaluaciones de desenlace, el seguimiento, son especificados y controlados por el investigador, con el objetivo que las comparaciones no sean sesgadas. Son estudios experimentales similares a los de laboratorio, en los que se pretende mantener constantes todos los factores diferentes a la intervención para poder medir su efecto real.

El efecto total de un tratamiento se podría decir que es debido a la suma de varios factores:

La historia natural de la enfermedad: Muchas enfermedades tienen una tendencia a la auto-resolución y este hecho puede influir, al menos parcialmente, en el efecto que tiene un tratamiento sobre dicha enfermedad.

La "regresión a la media": Los valores extremos en las mediciones que hacemos a los pacientes o en su riesgo de enfermar, tienden a normalizarse en ausencia de un tratamiento.

El efecto "Hawthorne" o efecto halo: Los sujetos que participan en un experimento reciben una atención especial y ellos por su parte tienen una tendencia a mejorar su comportamiento ya que reciben tal interés y atención dentro del estudio, independientemente de la intervención que estén recibiendo. Los pacientes desean complacer a sus médicos y hacerlos sentir exitosos. De otra parte los pacientes que aceptan participar desean que se obtengan "buenos" resultados por su participación. Esto se denomina efecto "Hawthorne" o efecto halo.

Efecto placebo: Se ha observado que el administrar un placebo con convicción a un paciente, alivia síntomas severos tales como: dolor post-operatorio, náusea o prurito en cerca de una tercera parte de los pacientes. Este efecto se puede medir solamente si reconocemos todos los demás factores que influyen en el efecto de un tratamiento y que se citaron previamente. Es importante precisar que la única forma válida de determinar el "efecto placebo" es una comparación de los efectos entre pacientes enmascarados que reciben placebo y aquellos que no recibieron ningún tratamiento (ni medicamento activo ni placebo). (9,10)

La utilidad de un tratamiento sólo se puede juzgar al comparar sus resultados con los obtenidos con otra alternativa de acción. Un punto crítico a considerar en el diseño del ensayo clínico es el grupo de comparación. Teniendo en cuenta los factores mencionados en el efecto de un tratamiento, existen varias alternativas de grupo control.

No intervención: Con este grupo se pretende responder la pregunta de si los pacientes que reciben el tratamiento experimental tienen desenlaces diferentes que aquellos que no reciben nada. El comparar un grupo asignado a tratamiento experimental con un grupo asignado a "no tratamiento" permite medir el efecto total del cuidado de salud y sus efectos específicos e inespecíficos. Permite también medir el efecto del tratamiento por encima del efecto "halo" que hace que los pacientes que participan en un ensayo clínico deseen complacer a sus médicos e informen mejores resultados.

Placebo: Un placebo es una intervención empleada en un ensayo clínico que se administra con la intención de simular otra que se desea evaluar, debe tener apariencia idéntica en cuanto a color, peso, sabor y olor y no puede contener el medicamento en estudio. Puede ser una tableta "inerte", procedimiento "falso" o una interacción no-terapéutica empleada en un ensayo clínico.

Control activo: Se emplea un tratamiento activo de demostrada efectividad para comparar y evaluar los efectos de la nueva intervención. (1,9)

## ¿Qué es un placebo?

Según la definición del Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, un placebo es "una sustancia que, careciendo por sí misma de acción terapéutica, produce algún efecto curativo en el enfermo, si éste la recibe convencido de que esa sustancia posee realmente tal acción." Existe una amplia controversia con relación a la utilización o no de placebo en ensayos clínicos.

El placebo se emplea con el fin de "enmascarar" tanto a los pacientes como a los clínicos sobre si el paciente está recibiendo el tratamiento experimental o el tratamiento control. De otra parte quienes lo defienden sustentan que permite determinar la parte del efecto del tratamiento que lo diferencia del cuidado rutinario. La importancia del enmascaramiento es que permite evitar errores sistemáticos o sesgos que se pueden presentar al determinar la eficacia de una intervención.

Sesgo de contaminación: Si los investigadores o los pacientes saben que el paciente está asignado al grupo placebo pueden administrarle además el tratamiento activo por fuera del ensayo.

Sesgo de co-intervención: Cuando los investigadores o los pacientes saben que éste está recibiendo placebo pueden agregar otros tratamientos que pueden mejorar los desenlaces.

Sesgo de "confirmación": Si el clínico conoce el grupo al que pertenece el paciente va a estar más o menos inclinado a buscar y reportar efectos adversos leves, mejoría o deterioro clínico.

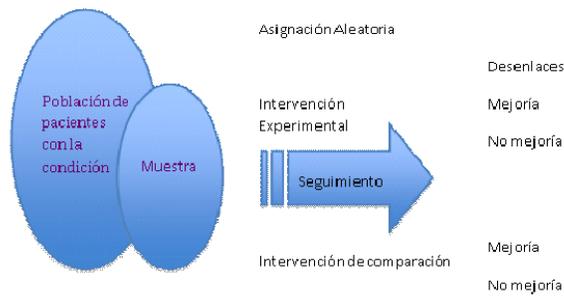
Sesgo de información: Si el paciente sabe cuál es el tratamiento que está recibiendo va a tener mayor o menor inclinación a informar eventos leves, mejoría o deterioro, síntomas y efectos secundarios.

Una reciente revisión de la Declaración de Helsinki (8) plantea: "El uso del placebo o de "no tratamiento", es aceptable en estudios donde no hay una intervención de comprobada eficacia o en aquellos casos en que por razones contundentes y científicamente sólidas el uso del placebo es necesario para determinar la eficacia o seguridad de una intervención y que los pacientes que reciben el placebo o no reciben tratamiento no son sujetos a ningún riesgo de daño serio o irreversible."

El uso de placebo en un ensayo clínico puede tener ventajas y desventajas: Entre las ventajas está la capacidad de demostrar eficacia; la supuesta capacidad de medir la eficacia y seguridad "absoluta", es decir aquella que se debe solamente a la intervención; la eficiencia del diseño puesto que permite detectar diferencias con el grupo de tratamiento con tamaños de muestra menores y por último evita los sesgos asociados con el sujeto y el investigador. Entre las desventajas se plantean los aspectos éticos; la reticencia de los clínicos o de los pacientes para reclutar pacientes o la decisión temprana de los pacientes de retirarse del estudio debido a que suponen estar asignados al grupo placebo; la generalizabilidad de los resultados, ya que en estudios controlados con placebo se tienden a incluir sujetos con enfermedades en etapas más tempranas, leves o con buen pronóstico; por último la información derivada de comparar un tratamiento nuevo con un placebo no nos responde la inquietud de si éste es superior, igual o peor que la terapia convencional, lo cual es importante en la práctica clínica.

A pesar de todas las controversias actuales, un hecho real es que el primero de los estándares requeridos para la validación de nuevos tratamientos por parte de la FDA es que se demuestre que el tratamiento nuevo es efectivo en el sentido de ser superior al placebo. Teniendo en cuenta que los ensayos que incluyen placebo son más eficientes, se acelera el proceso de aprobación por los entes reguladores, lo que los éticistas cuestionan duramente. La controversia ética y epistemológica continuará antes de abandonar el uso de placebo en los ensayos clínicos o de estudiar en profundidad, como ya se ha empezado a hacer, los mecanismos subyacentes al efecto placebo para potencializarlos en la relación médico-paciente y así mejorar los desenlaces tanto en los experimentos como en la práctica clínica. (11-17)

## Estructura básica de un ensayo clínico aleatorizado



(Modificado de Estructura de un ensayo clínico. Fletcher R. In Clinical epidemiology Ch 7. Pg. 139)(9)

En general, en un ensayo clínico los sujetos del estudio se seleccionan a partir de un número mayor de pacientes con la condición de interés. Los individuos son asignados por un método aleatorio a uno de los grupos de estudio ya sea el grupo experimental o el grupo de control. En lo posible, el grupo control debe recibir el mismo tratamiento en todos los demás aspectos excepto en la intervención de interés. Los grupos son seguidos en el tiempo y en cada uno de ellos se mide la frecuencia del desenlace, definido en la etapa del diseño, con el fin de comparar por técnicas estadísticas los resultados. Una vez realizado el análisis se determinará la probabilidad que las diferencias observadas entre los grupos se deban al azar. Si esta probabilidad es mínima, los investigadores pueden concluir que realmente las diferencias en los desenlaces observados entre los grupos se deben al tratamiento asignado. (9,10)

Aunque el ensayo clínico aleatorizado es el diseño más sólido disponible para responder preguntas de investigación relacionadas con tratamiento, debe cumplir ciertas condiciones con el fin de evitar que los resultados estén influidos por errores sistemáticos (sesgos).

**Asignación aleatoria de los sujetos a la intervención:** La aleatorización en el ensayo clínico se refiere a la asignación de los participantes de un ensayo clínico a uno de los grupos mediante un método aleatorio. Esto permite que cada uno de los sujetos del estudio tenga una probabilidad conocida, usualmente la misma, de recibir una u otra intervención. Consta de una serie de eventos que incluye la generación de una secuencia de asignación obtenida por un método al azar. Este puede ser generado por una tabla de números aleatorios, por un programa de computador. Por ejemplo, el éxito del proceso de aleatorización consiste en que no sea posible predecir la asignación de un paciente a un grupo determinado.

¿Por qué es importante la asignación aleatoria de los sujetos?

Una de las razones por las cuales esto es importante es que la validez de las pruebas estadísticas empleadas para comparar los grupos supone que ha habido aleatorización. La aleatorización tiende a distribuir al azar factores pronósticos tanto conocidos como desconocidos. De esta forma se puede evitar el efecto de "factores de confusión" que estén relacionados con ciertas características presentes en un grupo que puedan afectar la relación entre la intervención a evaluar y el desenlace de interés.

No solo es importante el proceso de asignación aleatoria sino también el proceso para ocultar la secuencia de aleatorización y así evitar que los sujetos, investigadores y personal involucrado en la evaluación de los sujetos conozcan de antemano el grupo al cual el siguiente paciente será asignado. Si se descubre la secuencia de aleatorización, simplemente el ensayo no sería aleatorizado y estaría sujeto a múltiples sesgos.

**Enmascaramiento o Cegamiento:** Los participantes en un ensayo van a estar más inclinados a introducir sesgos al estudio si conocen el tratamiento al cual se asigna cada paciente. Es por ello que se introduce el concepto de "cegar" a los sujetos de modo que no puedan conocer cuál es el grupo al que se asignó cada paciente. Teniendo en cuenta la gran cantidad de personas que intervienen en un ensayo clínico, lo ideal sería que todos se sometieran a este proceso. En general el cegamiento se aplica en cuatro niveles:

La(s) persona(s) responsables de la asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento no deben saber cuál es el siguiente tratamiento o grupo al que el sujeto será asignado ya que de otra forma, pueden tener la tendencia a no ofrecer la participación a sujetos con condiciones más severas o de cierto grupo de edad, etc. Los pacientes no deben saber cuál es el tratamiento que están empleando. Los clínicos que tratan los pacientes del estudio no deben saber, en lo posible, el grupo al que cada uno pertenece. Los investigadores que evalúan los desenlaces no deben diferenciar los grupos de tratamiento de forma que no se vean afectadas las mediciones que hagan.

Usualmente los estudios ciegos son aquellos en los que se enmascara el paciente y doble-ciego aquellos en los que tanto el sujeto como el investigador son ciegos. Un ensayo en el que no se realice cegamiento es un estudio abierto.

**Evaluación del desenlace:** La selección de la variable que va a medir el desenlace en cada grupo es un punto crucial que debe realizarse antes de iniciar el ensayo. Esta es la variable que permitirá decidir el resultado general del estudio y es la base para definir el tamaño de muestra necesario para realizar el experimento. En lo posible debe ser una variable sólida, medida en forma objetiva e igual en ambos grupos, única, aunque en algunas enfermedades complejas se emplean medidas de desenlace compuestas. (1,10,18,19)

#### TIPOS DE ENSAYOS CLÍNICOS:

Al diseño del Ensayo clínico aleatorizado, se le pueden hacer algunas modificaciones y se obtienen variaciones del diseño que se elegirán de acuerdo con la pregunta de investigación formulada y con la enfermedad que se está estudiando. Algunos de ellos se citan a continuación:

**Experimento cruzado ("crossover"):** En este diseño cada participante recibe una intervención inicial (la experimental o la de control) por un tiempo definido y luego se suspenden las intervenciones en los dos grupos, se espera un tiempo prudencial con el fin que desaparezca el efecto de dichas intervenciones y luego se les administra el otro tratamiento. Es decir, el grupo que había recibido inicialmente la intervención experimental, en esta etapa recibiría el tratamiento del grupo control y viceversa. Lo que se aleatoriza en este diseño no es el grupo de tratamiento que va a recibir cada paciente, sino el orden en que se administrarán los tratamientos. Es indispensable el período de "lavado" para evitar la posible contaminación del efecto de un tratamiento con el anterior. Este diseño requiere menor tamaño de muestra ya que cada paciente es su propio control y tiene la desventaja que se puede emplear solo en enfermedades crónicas, estables, que no modifiquen su curso en el tiempo.

**Experimento de "no inferioridad" y de equivalencia:** Si el objetivo es demostrar que la nueva intervención tiene una efectividad similar al tratamiento convencional se debe diseñar un estudio de equivalencia con control activo y si el objetivo es demostrar que la nueva intervención tiene al menos una efectividad similar a la convencional, se trata de un estudio de "no inferioridad". Cada uno de estos tiene consideraciones especiales en el diseño, el análisis y la ejecución.

**Experimento factorial:** Cuando se evalúa más de una intervención en la misma población, se emplea este diseño que aprovecha al máximo los recursos para realizar más de un ensayo, siempre y cuando una intervención no afecte el desenlace de la otra.

**Ensayo secuencial o adaptativo:** Hay varios enfoques de ensayos adaptativos. Un ejemplo de su aplicación es en estudios en que se desea tener información rápida acerca del beneficio o no de una intervención, se puede hacer análisis interino con mayor frecuencia, y con base en ello definir si uno u otro brazo se puede eliminar del estudio. En este tipo de estudios se reduce la capacidad estadística total del estudio, haciendo que sea más difícil interpretar los resultados. Por esa razón, las intervenciones seleccionadas deben ser probadas en ensayos clínicos más rigurosos. (1,10,20)

En todas las fases de la investigación clínica y en especial la relacionada con intervenciones, es importante tener en cuenta las consideraciones éticas desde el diseño metodológico y su pertinencia para responder la inquietud clínica, la rigurosidad en la ejecución, en el manejo de los datos y en la publicación de los resultados. La integridad en la investigación debe ser el sello que caracterice los estudios clínicos de nuestra era.

## Definición

Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) son estándares nacionales e internacionales para la organización, dirección, recolección de datos, documentación y verificación de los ensayos clínicos (EC) para medicamentos en vías de desarrollo.

## Principios

El primer principio indica que los estudios clínicos se deben llevar a cabo de acuerdo con los principios éticos según la Declaración de Helsinki. Estos principios éticos también concuerdan con la Buena Práctica Clínica y con los requisitos que exige en Colombia la entidad reguladora INVIMA.

El segundo principio estipula que antes de realizar un estudio clínico los posibles riesgos e inconvenientes se deben sopesar con los beneficios que se anticipa obtener para los participantes del estudio y para la sociedad en general.

Un estudio solamente se puede iniciar y desarrollar plenamente si los beneficios que se anticipan realmente justifican los riesgos.

El tercer principio de la Buena Práctica Clínica indica que los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes del estudio son lo más importante y siempre deben prevalecer sobre los intereses de la sociedad y de la ciencia.

El cuarto principio indica que la información disponible antes del estudio sobre un producto de investigación debe ser adecuada para apoyar la propuesta de realizar el estudio clínico.

Esta información la encuentra el investigador en el llamado Folleto del Investigador (FI). El FI es una compilación de los datos clínicos y no clínicos del (de los) producto(s) en investigación que son relevantes para el estudio de (de los) producto(s) en seres humanos. Su objetivo es proporcionar a los investigadores y a otras personas involucradas en el estudio, información como la dosis, frecuencia/intervalo de dosis, métodos de administración y procedimientos de monitoreo de seguridad que facilite el entendimiento del fundamento y asegure el cumplimiento del protocolo. El FI también proporciona información detallada para apoyar el manejo clínico de los participantes durante el estudio clínico. La información deberá presentarse en forma concisa, simple, objetiva, balanceada y no promocional, de manera que permita que un clínico o un investigador potencial la comprendan y que elabore un juicio propio y no sesgado de la relación riesgo-beneficio y de lo apropiado del estudio propuesto. Por esta razón, una persona médicamente calificada deberá, por lo general, participar en la edición de un FI, pero el contenido de dicho folleto debe ser aprobado por la disciplinas que generaron los datos descritos.

El quinto principio establece que los estudios clínicos deben tener bases científicas razonables y que los estudios deben ser descritos detallada y claramente en un protocolo. Los requisitos de este protocolo del estudio clínico también se encuentran descritos en las líneas directivas de la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización-ICH.

El sexto principio indica que el estudio debe realizarse de acuerdo con el protocolo ya aprobado por el Consejo de Revisión Institucional o el Comité de Ética en investigación Independiente-CEI. Esto implica que un estudio no puede iniciarse hasta que se haya obtenido la aprobación por parte de estas instituciones. En Colombia, además de estar aprobado por el CEI debe haber sido registrado y aprobado por el INVIMA.

El séptimo principio establece que el cuidado médico de los sujetos de la investigación, y las decisiones médicas que se tomen en relación con ellos, las debe tomar siempre un médico o un odontólogo, según sea el caso.

El octavo principio dicta que todos los miembros del equipo de investigación que participa en el estudio clínico debe tener la educación, el entrenamiento y la experiencia adecuados para participar y cumplir con las responsabilidades que se le asignen en el estudio clínico.

En Colombia, de acuerdo con la Guía para la selección del Investigador Principal de INVIMA del 19 de julio de 2010 debe tener la formación adecuada para la conducción de un estudio en cuanto a:

Formación Académica: Médico con especialización en el área del tema del protocolo de investigación. Experiencia: Deberá considerarse que tenga experiencia de al menos cinco años en el ejercicio profesional como especialista en el tema, dos años de experiencia en investigación y producción científica en el área de la investigación propuesta. Adiestramiento: Debe contar con las certificaciones de entrenamiento en las Buenas Prácticas Clínicas y en lo referente al protocolo de investigación.

El sub-investigador que actúe como suplente del investigador principal debe tener la formación adecuada para la conducción de un estudio en cuanto a:

Formación Académica: Médico. Experiencia: Deberá considerarse que tenga experiencia de al menos dos (2) años como profesional en el ejercicio médico. Adiestramiento: Debe contar con las certificaciones de entrenamiento en las Buenas Prácticas Clínicas y en lo referente al protocolo de investigación.

El patrocinador es el responsable de asegurar que todas las personas que trabajan en la realización del estudio estén lo suficientemente preparadas para desarrollarlo tanto por su educación como por su experiencia y entrenamiento. Esta evaluación se hace en la visita de pre-estudio, en la cual el patrocinador se reúne con el personal y lo entrevista para asegurarse de que tenga la preparación adecuada para llevar a cabo el estudio. Como parte de esta evaluación, el patrocinador revisa las hojas de vida (CV) del personal que participa en el estudio.

El noveno principio especifica que se debe obtener el consentimiento informado voluntario de cada sujeto del estudio antes del inicio de la investigación y de la participación del sujeto. Es muy importante recordar que el consentimiento informado concedido voluntariamente debe estar listo y aprobado por el CEI antes del inicio del estudio y que los sujetos posibles no deben empezar a examinarse con fines de selección para formar parte del estudio, antes de que hayan dado su consentimiento informado voluntariamente. Igualmente, debe realizarse proceso de consentimiento informado en cualquier momento del desarrollo de la investigación si hay información del estudio que pueda ser relevante para la decisión del participante de continuar o no en la investigación.

El décimo principio establece que toda la información del estudio clínico debe ser documentada y archivada de tal manera que permita la elaboración de informes. Además se debe poder interpretar y verificar. En otras palabras, este principio dicta que la información que se le entrega al patrocinador debe poderse verificar, reportar e interpretar con exactitud.

El décimo primer principio indica que se debe proteger la confidencialidad de los datos que permita la identificación de los sujetos del estudio. El respeto por la privacidad y las reglas de confidencialidad deben seguir la regulación vigente al respecto.

El decimosegundo principio de la Buena Práctica Clínica dicta que los productos de investigación deben ser fabricados, administrados y almacenados de acuerdo con la Buena Práctica de Fabricación Industrial.

La Buena Práctica de Fabricación ha existido por mucho más tiempo que la Buena Práctica Clínica y muchos países del mundo han seguido los principios de la Buena Práctica de Fabricación para la fabricación y almacenamiento de los productos de la investigación. Los productos de investigación usados en un estudio clínico deben ser utilizados de acuerdo con el protocolo aprobado. En el protocolo debe haber una sección que contiene las instrucciones detalladas para el manejo y almacenamiento del producto de la investigación en un estudio clínico.

El decimotercer principio indica que se deben establecer sistemas de procedimientos que aseguren la calidad de todos los aspectos del estudio clínico. Es responsabilidad del patrocinador vigilar el cumplimiento de este principio. (21,22)

**NOTA:** Se recomienda al lector tomar el Curso de Buenas Prácticas Clínicas que ofrece el CITI-PROGRAM. En Colombia, de acuerdo con la Resolución 2378 de 2008 todos los miembros de los equipos de investigación y los miembros de los comités de ética en investigación deben estar capacitados en Buenas Prácticas Clínicas por una entidad reconocida.

## Referencias Bibliográficas

Friedman L, Furberg C, De Mets D. Fundamentals of Clinical Trials 4th Ed. New York Springer, 2010.

Rick Ng Drugs: From discovery to approval. 2nd Ed. 2009 Ed John Wiley & Sons, Inc. Pp: 2-6, 391-397.

<http://www.bizjournals.com/sanfrancisco/search/results?q=cost+drugs+development&gosearch=%3CSPAN%3EGo%3C%2FSPAN%3E&s=4&db=&de=&l=25&pl=4&tab=1>

Stanley K. Design of Randomized Controlled Trials. Circulation 2007;115;1164-1169

Sackett Dave. The principles behind the tactics of performing therapeutic trials. In clinical epidemiology. How to do clinical practice research. Haynes B, Sackett D, Guyatt G, Tugwell P 3rd Ed. 2006 pp. 173-243. Lippincott Williams and Wilkins.

Djulebegovic B. The paradox of equipoise: The principle that drives and limits therapeutic discoveries in clinical research. Cancer Control. 2009; 16(4):342-347.

Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. N Eng J Med 1987; 317:141-5.

Asociación Médica Mundial Declaración de Helsinki, 2008.

Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. Clinical Epidemiology The essentials. 1996 3rd Ed. Ed Williams & Wilkins pp. 136-164.

Lozano JM, Dennis Verano R. El experimento clínico. Cap. 9 pp 133-166. En: Ruiz Morales A, Gómez Restrepo C, Londoño Trujillo D. Investigación Clínica: Epidemiología clínica aplicada. 1a .Ed. 2001 Centro Editorial Javeriano (CEJA).

Vickers AJ, de Craen AJM. Why use placebos in clinical trials? A narrative review of the methodological literature. J Clin Epidem 2000; 53:157-161.

Howick Questioning the methodologic superiority of "placebo" over "active" controlled trials. Am J Bioeth 2009; 9(9):34-48.

Miller FG. The rationale for placebo-controlled trials: methodology and policy considerations. Am J Bioeth 2009;9 (9):49-69.

Enkin M. Questioning the methodological superiority of "placebo" over "active" controlled trials. Am J Bioeth 2009; 9(9):66-67.

Golomb BA. Control theory: placebo controlled drug trials have problems. Active-controlled drug trials are not always the solution. Am J Bioeth 2009;9(9):67-69.

Nunn R. Preparing for a post-placebo paradigm: ethics and choice of controls in clinical trials. Am J Bioeth 2009; 9(9):51-52.

European Medicine Agency 2006. ICH Topic E 10. Choice of control group in clinical trials. <http://www.emea.eu.int>.

Viera AJ, Bangdiwala S. Eliminating bias in randomized controlled trials: Importance of allocation concealment and masking. Fam Med 2007;39 (2):132-137.

Ferreira-González I, Permyer-Miralda I, Domingo-Salvany A, Busse JW, Heels-Ansdell D, Montori VM, et al. Problems with use of composite end points in cardiovascular trials: systematic review of randomized controlled trials. BMJ 2007; 334:786.

Piaggio G, Elbourne D, Altman D. Reporting of Noninferiority and equivalence randomized trials: An extension of the CONSORT statement. JAMA. 2006; 295(10):1152-1160.

Ministerio de la Protección Social. Decreto 2378 de 2008; Available from: URL: [/citidocumentos/PABI%20Columbia/Resoluci%C3%B3n%202378%20de%202008.pdf](http://citidocumentos/PABI%20Columbia/Resoluci%C3%B3n%202378%20de%202008.pdf)

The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH): Efficacy Guidelines, Good Clinical Practice. Mayo 1996; Available from: URL: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>

**Este módulo fue desarrollado como parte de las actividades de la Iniciativa Panamericana en Bioética (PABI), proyecto financiado por el grant 1R25TW008186-01 del Centro Internacional Fogarty, Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América.**

## Investigación Clínica - Colombia Questions

**Question Cluster ID:** 7017

**Cluster Name:** Question Cluster 1

**Cluster Text:** none

**Question Presentation:** Random

**Questions in Cluster:** 5

**Questions On Exam:** 5

**Question ID:** 55020

**Question Type:** Multiple Choice/Single Answer

**Question Status:** Online

**Question:** Todas las afirmaciones siguientes corresponde a principios de las Buenas Prácticas Clínicas excepto:

**Answer 1:** Obtener el consentimiento informado voluntario de cada sujeto del estudio al inicio de la investigación y de la participación del sujeto.

**Answer 2:** Todos los miembros del equipo de investigación que participa en el estudio clínico deben tener la educación, el entrenamiento y la experiencia adecuados para participar y cumplir con las responsabilidades que se le asignen en el estudio clínico.

**Answer 3:** Los estudios clínicos deben tener bases científicas razonables y deben ser descritos detallada y claramente en un protocolo.

**Answer 4:** La información disponible antes del estudio sobre un producto de investigación debe ser adecuada para apoyar la propuesta de realizar el estudio clínico.

**Answer 5:** Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del estudio son lo más importante y siempre deben prevalecer sobre los intereses de la sociedad y de la ciencia.

**Correct Answer:** Answer 1

**Feedback for correct answer:** Se debe obtener el consentimiento informado voluntario de cada sujeto del estudio antes del inicio de la investigación y de la participación del sujeto. Es muy importante recordar que el consentimiento informado concedido voluntariamente debe estar listo antes del estudio y que lo sujetos posibles no deben empezar a examinarse con fines de selección para formar parte del estudio, antes de que hayan dado su consentimiento informado voluntariamente. Igualmente, debe realizarse proceso de consentimiento informado en cualquier momento del desarrollo de la investigación si hay información del estudio que pueda ser relevante para la decisión del participante de continuar o no en la investigación.

**Feedback for incorrect answer:** Se debe obtener el consentimiento informado voluntario de cada sujeto del estudio antes del inicio de la investigación y de la participación del sujeto. Es muy importante recordar que el consentimiento informado concedido voluntariamente debe estar listo antes del estudio y que lo sujetos posibles no deben empezar a examinarse con fines de selección para formar parte del estudio, antes de que hayan dado su consentimiento informado voluntariamente. Igualmente, debe realizarse proceso de consentimiento informado en cualquier momento del desarrollo de la investigación si hay información del estudio que pueda ser relevante para la decisión del participante de continuar o no en la investigación.

**Question ID:** 55021

**Question Type:** Multiple Choice/Single Answer

**Question Status:** Online

**Question:** El ensayo clínico aleatorizado debe cumplir lo siguiente, con el fin de evitar que los resultados estén influidos por errores sistemáticos (sesgos):

**Answer 1:** Evaluación del desenlace.

**Answer 2:** Asignación aleatoria de los sujetos a la intervención.

**Answer 3:** Enmascaramiento o Cegamiento.

**Answer 4:** Todas son correctas

**Answer 5:** Asignación aleatoria de los sujetos a la intervención y enmascaramiento o Cegamiento.

**Correct Answer:** Answer 4

**Feedback for correct answer:** Aunque el ensayo clínico aleatorizado es el diseño más sólido disponible para responder preguntas de investigación relacionadas con tratamiento, debe cumplir ciertas condiciones con el fin de evitar que los resultados estén influidos por errores sistemáticos (sesgos).

**Feedback for incorrect answer:** Aunque el ensayo clínico aleatorizado es el diseño más sólido disponible para responder preguntas de investigación relacionadas con tratamiento, debe cumplir ciertas condiciones con el fin de evitar que los resultados estén influidos por errores sistemáticos (sesgos).

**Question ID:** 55022

**Question Type:** Multiple Choice/Single Answer

**Question Status:** Online

**Question:** ¿Cuándo es ético utilizar placebo como grupo control en un ensayo clínico aleatorizado, según la Declaración de Helsinki?

**Answer 1:** Estudios donde no hay una intervención de comprobada eficacia.

**Answer 2:** Casos en que por razones contundentes y científicamente sólidas el uso del placebo es necesario para determinar la eficacia o seguridad de una intervención y que los pacientes que reciben el placebo o no reciben tratamiento no son sujetos a ningún riesgo de daño serio o irreversible.

**Answer 3:** Todas son correctas.

**Answer 4:** Ninguna es correctas.

**Answer 5:**

**Correct Answer:** Answer 3

**Feedback for correct answer:** Según una reciente revisión de la Declaración de Helsinki (WMA 2008) plantea: "El uso del placebo o de "no tratamiento", es aceptable en estudios donde no hay una intervención de comprobada eficacia o en aquellos casos en que por razones contundentes y científicamente sólidas el uso del placebo es necesario para determinar la eficacia o seguridad de una intervención y que los pacientes que reciben el placebo o no reciben tratamiento no son sujetos a ningún riesgo de daño serio o irreversible."

**Feedback for incorrect answer:** Según una reciente revisión de la Declaración de Helsinki (WMA 2008) plantea: "El uso del placebo o de "no tratamiento", es aceptable en estudios donde no hay una intervención de comprobada eficacia o en aquellos casos en que por razones contundentes y científicamente sólidas el uso del placebo es necesario para determinar la eficacia o seguridad de una intervención y que los pacientes que reciben el placebo o no reciben tratamiento no son sujetos a ningún riesgo de daño serio o irreversible."

**Question ID:** 55023

**Question Type:** Multiple Choice/Single Answer

**Question Status:** Online

**Question:** ¿Cuáles son los factores que determinan el efecto de un tratamiento?

**Answer 1:** La historia natural de la enfermedad

**Answer 2:** El efecto placebo

**Answer 3:** La regresión a la media

**Answer 4:** El efecto halo

**Answer 5:** Todas son correctas

**Correct Answer:** Answer 5

**Feedback for correct answer:** El efecto total de un tratamiento se podría decir que es debido a la suma de varios factores

**Feedback for incorrect answer:** El efecto total de un tratamiento se podría decir que es debido a la suma de varios factores

**Question ID:** 55024

**Question Type:** Multiple Choice/Single Answer

**Question Status:** Online

**Question:** ¿Por qué es importante la asignación aleatoria de los sujetos a la intervención en un ensayo clínico?

**Answer 1:** Porque distribuye en forma equitativa factores pronósticos que podrían influir en el desenlace a medir.

**Answer 2:** Porque la validez de las pruebas estadísticas que se realizan implican que ha habido aleatorización.

**Answer 3:** Porque permite que cada participante del estudio tenga una probabilidad conocida de recibir una u otra intervención.

**Answer 4:** Porque distribuye al azar factores pronósticos que podrían influir en el desenlace a medir.

**Answer 5:** Ninguna es correcta.

**Correct Answer:** Answer 4

**Feedback for correct answer:** La aleatorización tiende a distribuir al azar factores pronósticos tanto conocidos como desconocidos. De esta forma se puede evitar el efecto de "factores de confusión" que estén relacionados con ciertas características presentes en un grupo que puedan afectar la relación entre la intervención a evaluar y el desenlace de interés.

**Feedback for incorrect answer:** La aleatorización tiende a distribuir al azar factores pronósticos tanto conocidos como desconocidos. De esta forma se puede evitar el efecto de "factores de confusión" que estén relacionados con ciertas características presentes en un grupo que puedan afectar la relación entre la intervención a evaluar y el desenlace de interés.

**Investigación Clínica - Colombia References**

This module has no references.