

# Las buenas prácticas en la Investigación Clínica

Dr. Gustavo Arroyo

PhD MD. MSc Toxicología, PhD Farmacología y Terapéutica, PhD Medicina Interna.  
Facultad de Medicina. Universidad de la República.  
Profesor Asociado en Farmacología y Terapéutica.  
Facultad de Medicina CLAEH. Punta del Este, Uruguay.



**Resumen:** *La investigación clínica es indispensable en el proceso de la Investigación y el Desarrollo de un nuevo principio activo biológico o no biológico. Su aprobación requiere que se hayan realizado estudios clínicos en humanos.*

*Se constata actualmente la aparición de regiones emergentes para la realización de investigación clínica y la tendencia creciente a que los patrocinadores subcontraten servicios a organizaciones que puedan ejecutarlas en menor tiempo.*

*La realización de investigación clínica fortalece la imagen del país, genera fuentes de trabajo médico y paramédico altamente especializado, da la posibilidad a los sujetos de acceder a los tratamientos más avanzados, promueve la protocolización institucional de tratamientos y favorece la aplicación de modelos fármaco económicos de perfil favorable.*

**Palabras clave:** Estudios Clínicos, Investigación Clínica y Desarrollo, Buenas Prácticas Clínicas.

**Abstract:** *Clinical research is essential in the process of research and development of new biological active substance or biological. Their approval requires that clinical trials have been conducted in humans.*

*Actually we can observe the appearance of emerging regions for conducting clinical research, and the growing trend that sponsors subcontracted to organizations that can execute in less time.*

*Conducting clinical research strengthens the country's image, generates jobs highly specialized medical and paramedical staff, provides an opportunity for individuals to access the most advanced treatments, promotes institutional treatment protocols and promotes drug applying economic models favorable profile.*

**Keywords:** Clinical Trials, Clinical Research and Development, Good Clinical Practice.

## Introducción

El proceso de descubrir una nueva droga que represente una opción de tratamiento novedosa y más efectiva requiere de un esfuerzo multifactorial muy importante por parte de la industria farmacéutica. En promedio, una de 5.000 moléculas que empiezan pruebas pre-clínicas llega finalmente solo una al mercado.

El costo de una nueva molécula se estima en millones de dólares americanos. A su vez, el costo de investigar y desarrollar un medicamento está estimado entre 800 millones a 1.300 millones de dólares americanos. Dicha cifra considera el costo de las miles de pruebas fallidas en un estudio. Aproximadamente de cada 10.000 compuestos que entran en Investigación y Desarrollo (I+D) solamente uno será finalmente aprobado para el uso en seres humanos. (Ver Figura 1)

Para justificar la aprobación de un fármaco, es necesario demostrar que su uso aportará beneficios hasta ahora

E-mail: arroyog48@gmail.com

inexistentes o con menores efectos secundarios en la evolución de una enfermedad o del tratamiento ya conocido y aceptado.

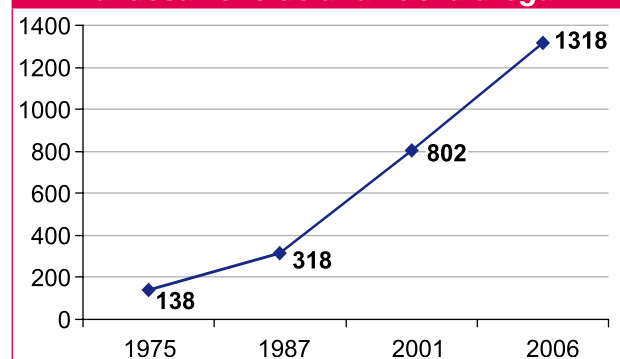
Esto debe ser confirmado por hechos sometidos al rigor de análisis estadísticos. A este principio se lo denomina genéricamente “*medicina basada en la evidencia*”.

Superadas las etapas de desarrollo químico y prueba en animales, *la prueba decisiva para un fármaco se lleva a cabo en la clínica, y tiene por objeto decidir si la sustancia activa ensayada en la experimentación animal es apta para el empleo terapéutico en el ser humano.*

Claro está que la IC tiene que realizarse en el **mayor número posible de enfermos**, con el juicio crítico necesario y teniendo en cuenta el efecto de todos los factores, tales como características genéticas, étnicas, ambientales, dietéticas, etarias, geográficas, socio económico culturales, sexo, etc.

Es por esta razón que durante los últimos años se ha extendido la nueva técnica metodológica de **estudios controlados internacionales y multicéntricos**. Dichos estudios son conducidos una vez que el fármaco se encuentra en

**Figura 1.**  
**Costos asociados al desarrollo de una nueva droga**



las últimas etapas de autorización regulatoria (donde es necesario evaluar un gran número de sujetos) y pueden ser realizados en más de un centro médico o clínico en diferentes países. Los beneficios de este tipo de estudio se basan en la inclusión de un mayor número de sujetos y de una mayor amplitud geográfica de estudio. De esta forma es posible obtener información sobre la eficiencia, eficacia y seguridad en distintos grupos de población con una misma patología, lo que permitirá un abordaje más integral y posteriormente facilitará la evaluación de los resultados obtenidos.<sup>(2)</sup>

### Definición de Investigación Clínica

La óptica epidemiológica asegura que una IC es “*el estudio experimental de la eficacia y tolerabilidad de los fármacos en sujetos humanos*”. Incluso hay epidemiólogos más restrictivos, que consideran insuficiente o poco preciso el concepto anterior. Para ellos, sólo tienen consideración los estudios controlados, aleatorios y de doble ciego. Parece una definición demasiado técnica, en exceso especializada, y que deja al margen de ella aspectos tan trascendentes como el bioético.<sup>(3)</sup>

La IC, en el sentido más amplio, es cualquier investigación realizada en los seres humanos.

En el sentido habitual, una IC controlada es *un estudio prospectivo en el que se compara el efecto de un fármaco con el de un placebo u otro fármaco en personas sanas o enfermas a las que se ha asignado de forma aleatoria a cada grupo*.<sup>(4)</sup>

Tomando en consideración otras definiciones, la FDA determina que “una IC es un estudio de investigación en seres humanos cuya finalidad es responder preguntas específicas sobre la salud. Conducida cuidadosamente, las investigaciones clínicas son la manera más segura y rápida de encontrar tratamientos que funcionen para las personas y a su vez encuentren nuevas formas de mejorar la salud”.<sup>(5)</sup>

En una IC se pueden estudiar nuevos fármacos, nuevas asociaciones de fármacos en el mismo medicamento, nuevas formas farmacéuticas, nuevas indicaciones y nuevas pautas de administración. Es preciso recalcar

que es la única prueba que asegura metodológicamente resultados concluyentes.

Las IC se utilizan para *probar nuevos medicamentos, terapias y dispositivos diagnóstico terapéuticos en voluntarios humanos*.

Hoy en día, las IC se llevan a cabo utilizando protocolos que se adhieren a los estándares aceptados de seguridad, donde el cuidado del sujeto de investigación y la correcta interpretación de los datos forman los pilares de la IC cumpliendo normas consensuadas internacionalmente de Buenas Prácticas Clínicas.

Sin embargo, la historia demuestra que el bienestar del sujeto de investigación no siempre fue una prioridad tan alta en tiempos antiguos.<sup>(6)</sup>

### Primeros antecedentes

Se considera a James Lind como el padre de la IC, ya que fue el primero en introducir los grupos de control en sus experimentos, documentando que los frutos cítricos en la dieta pueden prevenir el escorbuto. Lind realizó investigaciones en el mar a bordo del buque Salisbury en 1747. Todos los pacientes con escorbuto fueron suministrados con una misma dieta, pero esta fue complementada con varios elementos adicionales, incluida la sidra, el vitriolo elixir, el vinagre, el agua de mar, la nuez moscada y (fundamentalmente), las naranjas y los limones. En sólo seis días, los pacientes que tomaban cítricos eran aptos para el servicio.

Aunque los resultados fueron claros, Lind dudó en recomendar el uso de las naranjas y los limones, porque eran demasiado caras. Fue casi 50 años antes de que la Marina hiciera finalmente el jugo de limón parte obligatoria de la dieta en las tripulaciones de alta mar.

### Investigaciones clínicas modernas

Desde 1800 en adelante, la IC comenzó a aumentar y se prestó más atención en el diseño del estudio.

Los *placebos* fueron utilizados por primera vez en 1863, y la metodología de la asignación al azar fue introducida en 1923.

La primera IC al azar utilizando adecuadamente una metodología se llevó a cabo en 1948 por el Consejo de Investigaciones Médicas (*Medical Research Council, MRC*) con el uso de la estreptomycin para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Este estudio también incluyó las evaluaciones de *un grupo doble ciego*, donde ni los investigadores ni los sujetos sabían a qué grupo de tratamiento pertenecían, lo que permitía un análisis imparcial de los resultados.

Desde 1945, las repercusiones éticas de la IC se han convertido cada vez más importantes, dando lugar a una reglamentación estricta de los experimentos en seres humanos. Estos reglamentos han sido consagrados en documentos como el Código de Nuremberg, Declaración de Helsinki, Boston, ICH, algunas de ellas motivo de reuniones internacionales regulares para discusión y actualización consensuada de ser necesario.

*La IC se ha convertido así en un procedimiento estándar, de alta calidad, centrándose en la seguridad del sujeto y requiriendo el proceso del consentimiento informado de los participantes en todo momento.*

### Importancia de la IC

La necesidad de realizar investigación de nuevos procedimientos tecnológicos y medicamentos es de trascendental importancia para el desarrollo de la humanidad.<sup>(7)</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) hasta la fecha no existen tratamientos adecuados para tres cuartas partes de las dos mil quinientas afecciones médicas reconocidas en la actualidad.

Sin dudas, la investigación de nuevas sustancias terapéuticas en los siglos XX y XI, ha contribuido a una disminución considerable en la morbi-mortalidad general y específica; por ejemplo se han reducido en un 80% las muertes por causa de enfermedades infecciosas, 75% por enfermedades reumáticas, 68% por arteriosclerosis, 67% por hipertensión arterial y en 61% por causa de enfermedades ulcerosas.<sup>(8)</sup>

Por otro lado, los tratamientos existentes para determinadas patologías pueden no ser igualmente efectivos para toda la población.

Las IC determinan *si los nuevos tratamientos pueden ser más efectivos o seguros que los que actualmente están siendo utilizados*. Sin embargo algunos estudios no demuestran ser tan efectivos.

En conclusión la importancia de las IC radica en el hecho de ser el paso más importante para corroborar la eficacia y seguridad de los nuevos tratamientos.

### Estructura de una IC

#### Desarrollo y autorización de un nuevo fármaco

Las grandes instancias en el proceso de investigación y desarrollo (I+D) de un nuevo fármaco son:

- el desarrollo químico-farmacéutico,
- el desarrollo preclínico y
- el desarrollo clínico.

El *desarrollo químico-farmacéutico* suele partir desde un proceso biológico sobre el que se desea actuar o de una estructura química que se pretende modificar.

Los nuevos fármacos pueden extraerse o sintetizarse a partir de fuentes naturales, como plantas o microorganismos. Cuando el punto de partida es un proceso biológico que se quiere modificar se parte de modelos en animales vivos, tejidos o cultivos celulares.

Cuando se parte de un fármaco previo, se analiza la relación entre estructura y actividad, se modifica la estructura para aumentar la eficacia, reducir la toxicidad o mejorar las características fármaco-técnicas.

Luego del desarrollo químico-farmacéutico, se realiza el *desarrollo preclínico* donde se estudia y define el mecanismo de acción, posibles efectos terapéuticos, las características fármaco-técnicas y la toxicidad del nuevo fármaco.

El *desarrollo clínico* se inicia cuando los estudios preclínicos demuestran que el nuevo fármaco tiene unos efectos farmacológicos que sugieren que pueda ser igual o más eficaz que otros fármacos existentes en una determinada patología y que este efecto se consigue con menores niveles de toxicidad.

El *objetivo del desarrollo clínico* es confirmar en humanos las pruebas hechas en animales respecto a la *eficacia y seguridad del nuevo fármaco y establecer las dosis y la pauta de administración* con que deberá utilizarse para que sea eficaz y seguro. Para ello hay que realizar los estudios de farmacología humana, estudios exploratorios y estudios de uso terapéutico.

**Tabla 1.**  
**Clasificación de investigaciones clínicas**

Factor de clasificación	Tipos de IC	
Desarrollo clínico	Fase I	
	Fase II	
	Fase III	
	Fase IV	
Aspecto de la intervención	Explicativos	
	Pragmáticos	
Objetivo	Equivalencia Terapéutica	
	Búsqueda de dosis	
	Dosis-respuesta	
	Concentración-respuesta	
	Bioequivalencia	
	Biodisponibilidad	
	Estudio piloto	
Enmascaramiento	No enmascarado / Abierto	
	Enmascarado/ Ciego/Cerrado	Simple ciego
		Doble ciego
Triple ciego		
Exposición	Paralelo	
	Cruzado	
Control	Controlado	
	No controlado	
Aleatorización	Aleatorizado	
	No aleatorizado	

Fuente: QUINTANA DURAN, José Antonio (2004). *Investigación en Terapéutica clínica: Ensayos clínicos con medicamentos*. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla. Hospital Universitario Virgen Macarena. Servicio de Farmacología Clínica. Sevilla. 2004 Barcelona.



En su libro Farmacología Humana, Jesús Flórez los identifica de la siguiente manera:

- Investigaciones en **farmacología humana** en los que se establece las dosis que son seguras y las características fármaco-técnicas y pautas de administración.
- Investigaciones **exploratorias** en los que se valora el efecto terapéutico en un grupo muy seleccionado y controlado de sujetos con el fin de establecer las dosis y la pauta de utilización que debería utilizarse en los estudios posteriores, así como el índice terapéutico del fármaco. Para continuar con el estudio suele ser necesario que el índice terapéutico sea igual o mayor que el de otros fármacos existentes.
- Investigaciones **confirmatorias** en los que se demuestra la eficacia y seguridad del nuevo fármaco en una indicación y en un grupo de población concretos y en número de suficiente de sujetos como para que los resultados sean concluyentes. Estas investigaciones son esenciales para la autorización, incluyendo los estudios poblaciones especiales en los que se vayan a utilizar y que requieran dosis o pautas de administración especiales.
- Investigaciones **de uso terapéutico**. No son esenciales para la autorización del fármaco, pero son importantes para optimizar su uso, incluyendo la comparación con otros fármacos, las interacciones y los estudios de farmacovigilancia.<sup>(9)</sup>

Los tipos de Investigaciones Clínicas se presentan en la Tabla 1.

### Fases del desarrollo de un nuevo fármaco

El desarrollo de un fármaco comprende un conjunto de fases con estudios sucesivos en el que los resultados de un estudio sirven para diseñar los siguientes.

Se inicia en la fase 0 o preclínica, continua en las fases I, II, III de evaluación (Ver Figura 2).

Desarrollar una nueva molécula puede insumir 15 años, desde el momento en la cual es descubierta hasta que es posible utilizarla en seres humanos.

Todas las fases de IC farmacológica se realizan bajo los parámetros de la Buenas Prácticas Clínicas (BPC) (en inglés Good Clinical Practice, por sus siglas en inglés (GCP), que incluye una serie de procedimientos o normas internacionales diseñadas con el fin de evitar errores y fraudes, y asegurar que los derechos de los sujetos que participan en una IC son respetados.<sup>(10)</sup>

### Investigación Clínica Fase I

Se realiza la investigación del medicamento estudiando su comportamiento en un estudio con voluntarios sanos seleccionados, usualmente de 20 a 100 individuos; busca responder las siguientes respuestas:

- Si el tratamiento trata la enfermedad.
- La **respuesta del cuerpo humano** ante la nueva droga.
- El **rango de la dosis** compatible con los niveles de seguridad.
- **Efectos secundarios**.

La administración de la droga en el primer sujeto se hace a una dosis muy baja. Si el resultado es positivo de acuerdo a las hipótesis consideradas, al próximo sujeto se le administrará una dosis levemente mayor. Así, la dosis se incrementará gradualmente y los efectos que se generan se monitorean estrictamente para obtener información sobre la respuesta del cuerpo ante la presencia de la nueva droga hasta que los efectos tóxicos sean mayores que la efectividad.

El diseño de estos estudios es abierto, por lo general simple o doble ciego, con una duración promedio de 9 a 18 meses.

Figura 2. Fases en la Investigación Farmacológica

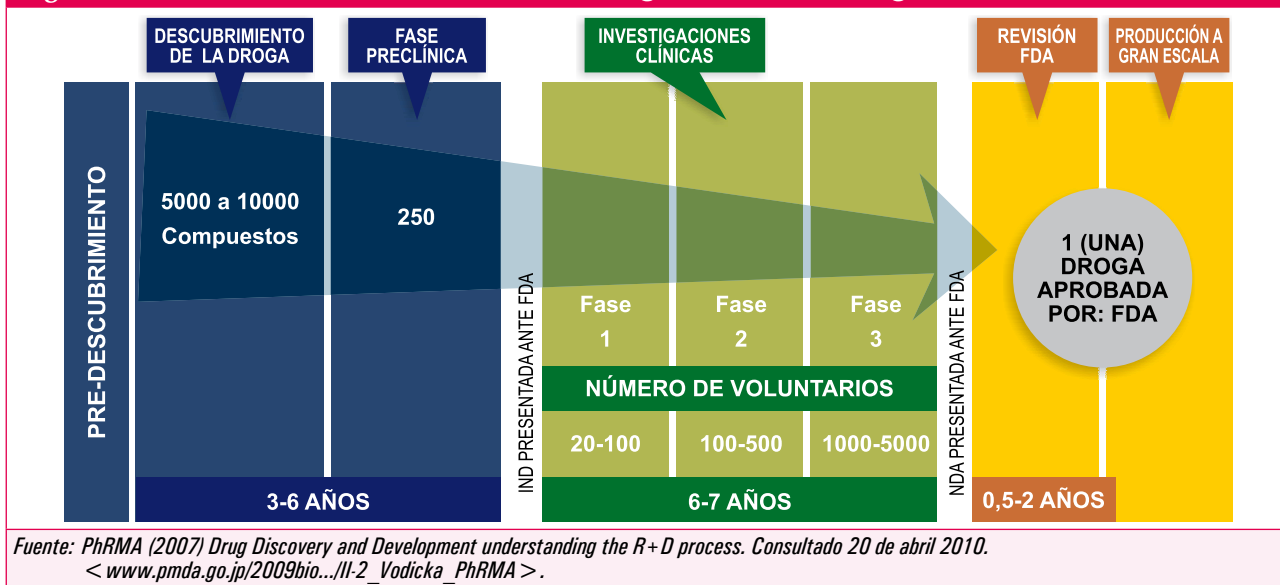
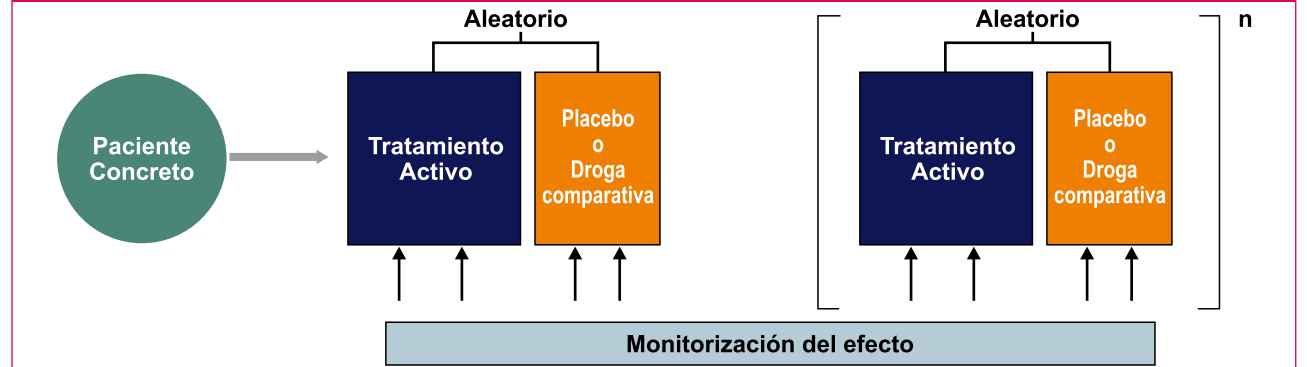


Figura 3. Diseño de una investigación clínica II o III –aleatorio–



Fuente: FLÓREZ, Jesús (2008), Farmacología Humana 5ta edición, Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander. <http://www.diazdesantos.es/wwwdat/pdf/SP0644101388.pdf>.

Se hace excepción en medicamentos que se encuentran en investigación para el tratamiento del cáncer y el SIDA con el fin de acelerar su desarrollo, ya que son patologías consideradas prioritarias pues requieren nuevos y mejores tratamientos.

### Investigación Clínica Fase II

Aproximadamente 70 de 100 nuevos tratamientos logran pasar a la Fase II. Estos estudios se realizan en personas que tengan un mismo tipo de patología o con diferentes variantes de una determinada enfermedad.

Se incluyen de 100 a 500 sujetos. Los criterios de inclusión y exclusión son menos estrictos y su duración es de uno a cuatro años. Sirven para determinar:

- Si el nuevo tratamiento es lo suficientemente adecuado para ser investigado en la siguiente fase.
- Contra qué tipo de patologías es **efectivo**.
- Mayor detalle sobre los **efectos secundarios**.
- Obtener mayor información sobre la **dosis más efectiva**.

### Investigación Clínica Fase III

Si se obtiene una razonable evidencia de las Fases I y II, comienzan las investigaciones de la Fase III, que pueden involucrar múltiples médicos, tratando a miles de sujetos en diferentes partes del mundo.

Durante esta fase **se compara el nuevo tratamiento con el mejor tratamiento disponible** o tratamiento estándar para determinada patología. (Ver Figura 3). Aparte de verificar la eficacia de la droga, se busca determinar manifestaciones de toxicidad previamente no detectadas.

En esta fase se obtiene una mejor perspectiva de la relación entre seguridad y eficacia, parámetros que han de cuantificarse en el contexto del desorden que se pretenda tratar.

### Investigación Clínica Fase IV

También conocidos como estudios de **farmacovigilancia**, consisten en el seguimiento del fármaco después que el mismo ha sido autorizado para su comercialización por las autoridades sanitarias. Es decir que el producto está a la venta de acuerdo a las reglamentaciones del país.

Se busca básicamente la detección de toxicidad previamente insospechada, así como de la evaluación de la eficacia a largo plazo. En la fase 4 se pueden detectar reacciones adversas raras, mientras que en las fases previas es excepcional el descubrimiento de aquellas con frecuencia menor a 1/1000.

Además, los estudios Fase IV pueden establecer determinadas tendencias de nuevas indicaciones para el mismo



**Tendencias**  
EN MEDICINA

**La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud**

- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales



**Tendencias**  
EN MEDICINA

**Contactenos:**  
www.farmanuario.com - tendencias@farmanuario.com



compuesto farmacéutico, para lo cual se deberá realizar posteriormente una IC fase III con el fin de determinar la nueva indicación, algo muy común, sobre todo en productos oncológicos.

### Participantes de una IC

Si bien existen diversas etapas en el proceso de la ejecución y planeación de una IC, vale la pena recalcar que todas las IC tienen un común denominador el cual es la necesidad de tener un protocolo aprobado. Por **protocolo** se entiende el “documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de una investigación”<sup>(11)</sup>

Las partes intervinientes en una IC se detallan en la Figura 4.

A continuación, se describen los distintos conceptos utilizados en el cuadro precedente.

### Patrocinador

Es un individuo, organización o empresa, (fabricante de productos farmacéuticos, dispositivos o biotecnología), que inicia una IC. En los últimos años las compañías patrocinadoras realizan sociedades con distintos organismos como los Institutos Nacionales de Salud y/o Centros Académicos de Salud para gestionar las investigaciones en distintas áreas terapéuticas.

Las responsabilidades del patrocinador pueden incluir entre otras múltiples acciones:

- Desarrollo del protocolo de investigación y presentación de la fórmula IND<sup>(12)</sup> ante la autoridad competente.
- Seleccionar investigadores, sitios y monitores para el estudio.
- Proveer toda la información necesaria para la conducción de la investigación.
- Monitorear y asegurar que el estudio se esté realizando de acuerdo al protocolo y a las BPC (GCP).
- Asegurar la adherencia a las normas con las diferentes entidades regulatorias.
- Informar en caso de estar bajo el dominio de la FDA o EMEA sobre efectos adversos y reportes de seguridad.
- Monitorear información de eficacia y seguridad.
- Proveer el producto para la ejecución de la IC.
- Realizar la valoración y el análisis estadístico adecuado y reportar los resultados.

### CRO's (Contract Research Organization)

Es una organización de servicios que provee soporte al patrocinador en la forma de **tercerización de servicios de investigación** para medicamentos y dispositivos médicos<sup>(13)</sup>.

El rango de operación y funciones que puede tener una CRO es muy amplio, desde pequeñas operaciones en determinados nichos a la planificación, ejecución, mo-

nitreo y control de nuevas drogas o dispositivos, desde los estadios tempranos de desarrollo hasta la aprobación por la autoridad regulatoria sanitaria que aprueba su comercialización.

Al subcontratar parte de su responsabilidad, el patrocinador puede destinar un menor número de recursos a la ejecución de investigaciones clínicas. De acuerdo al código de regulaciones federales CFR (por sus siglas en inglés) una CRO es “una persona legal que puede ser una corporación, que asume como contratista independiente con el patrocinador, una o más obligaciones de este, por ejemplo diseño de un protocolo, selección y/o monitoreo de las investigaciones, evaluación de reportes y preparación de materiales a ser presentados ante la FDA”<sup>(14)</sup>

A su vez las normativas establecidas por esta misma entidad mantienen que el patrocinador debe describir por escrito cuales serán exactamente las responsabilidades y obligaciones transferidas a la CRO.

### Autoridad Regulatoria

La IC en seres humanos está sujeta a ciertas normas éticas y reglamentarias. Aunque las interpretaciones y aplicaciones pueden variar en parte de un país a otro, se presentan como principios generales que se aplican a los estudios, independientemente del lugar en el que se llevan a cabo.

Para entender las implicancias en la realización de investigaciones es importante entender primero las normas mundiales. El código de Nuremberg firmado después de la Segunda Guerra Mundial sirve como base ética en la investigación en seres humanos.

El código contiene 10 principios, de los cuales el más importante establece que “**el consentimiento voluntario del sujeto humano es absolutamente esencial**”.

El documento también dictamina que cada sujeto debe encontrarse en una posición de “**ejercer libremente el poder de elección**” basado en información precisa y debe también encontrarse libre de “**cualquier elemento**” de coerción. Además el estudio debe ser “**de una naturaleza tal que produzca resultados provechosos para la sociedad que no puedan ser obtenibles por otros métodos o medios**”<sup>(15)</sup>

“**El grado de riesgo que ha de ser tomado no debe exceder nunca el determinado por la importancia humanitaria del problema que ha de ser resuelto con el experimento**” y “**Durante el curso del experimento el sujeto humano debe estar en libertad de interrumpirlo si ha alcanzado un estado físico o mental en que la continuación del experimento le parezca imposible**”.

El principio de consentimiento informado ha sido la contribución más importante del código, el cual ha sido adoptado mundialmente por la comunidad científica.<sup>(16)</sup>

Existe otro documento que sirve también como guía a nivel mundial en lo que a IC y es **la Declaración de Helsinki**, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial realizada en Helsinki, Finlandia, en el año 1964.

Una de sus mayores contribuciones fue la introducción del **Comité de Ética** en la conducción de IC. A pesar de no ser un instrumento legal que vincule intencionalmente, su autoridad emana del grado de codificación interna y de la influencia que ha ganado a nivel nacional e internacional.<sup>(17)</sup>

Las IC también deben recibir alguna forma de aprobación por parte de una autoridad local que sea legalmente autorizada para la reglamentación. La Guía para las BPC creada por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés) establece los principios de la supervisión normativa.

Originalmente aprobada por los EE.UU., Japón y la UE en 1996, las BPC han sido integradas paulatinamente por muchos países dentro de sus ordenamientos jurídicos como normas para la investigación que involucre a seres humanos.

Las BCP incluyen la protección de los derechos humanos como sujeto participante de una IC. A su vez dictaminan que los nuevos compuestos a investigar deben proveer ciertos estándares de seguridad y eficacia.

Adicionalmente proporciona una guía estandarizada basada en patrones de calidad, sobre cómo deben ser conducidas las IC detallando los roles y las responsabilidades de los patrocinadores de la investigación, los monitores o los CRO, entre otros actores de la investigación.

En definitiva se trata de asociaciones gubernamentales e internacionales que reciben toda la información referente a la investigación de un nuevo producto para la aprobación de este en un determinado mercado.

## La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud

- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

### Secciones

- Puestas al día
- Opinión de experto
- Estudios clínicos
- Encares terapéuticos
- Actualizaciones diagnósticas
- Actualidad terapéutica

Contáctenos: [www.farmanuario.com](http://www.farmanuario.com)  
[tendencias@farmanuario.com](mailto:tendencias@farmanuario.com)

**Figura 4. Actores participantes en una Investigación Clínica Farmacológica**



Fuente: Dr. Arroyo Gustavo (2009). Foro de Innovación de las Américas 2009. Investigación Clínica en el Uruguay desde el punto de vista del patrocinador. Montevideo 2009.



Los patrocinadores que desean que sus productos sean comercializados en determinado mercado deben entregar a estas asociaciones toda la información referente a las IC realizadas para probar la efectividad y seguridad del producto. Dichas agrupaciones basan sus estudios en varias normativas internacionales que fijan estándares para la realización de las IC.

### Comités de Ética (CE)

Los CE fueron introducidos por primera vez en la Declaración de Helsinki, inciso 13, donde se estableció que: “El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la Investigación experimental. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio”.<sup>(18)</sup>

El rol del CE es garantizar que los beneficios de la investigación son mayores que sus riesgos. Además asegura

que los sujetos estén correctamente informados sobre sus derechos y de los riesgos involucrados en la participación de la IC, que no están sujetos a una presión indebida para inscribirse, por ejemplo a través del pago de sumas de dinero excesivas. Además se encargan de examinar la investigación durante todo el proceso de su curso lo cual se hace en conjunto con el trabajo realizado por el patrocinador y las CRO.

Existen distintas nomenclaturas para los CE dependiendo del país. Algunos ejemplos son los *Consejos de Revisión Institucional* (IRB, por sus siglas en inglés, EE.UU.) las *Juntas Éticas en Investigación* (ORE, por sus siglas en inglés, Canadá), los *Comités de Ética en Investigación* (CER, por sus siglas en inglés, UE), los *Comités Helsinki* (Israel), los *Comités de Bioética* (Polonia) y los *Comités Éticos de Protección* (CEP, por sus siglas en portugués, Brasil). Algunos países donde la investigación está bien establecida y con experiencia regular, ofrecen a menudo centralizar la revisión ética en un estudio multicéntrico, normalmente se instalan dentro de la institución responsable de conducir el estudio.

Los CE están compuestos de acuerdo a reglamentaciones internacionales, regionales y nacionales. Generalmente por profesionales de la medicina, representantes del grupo de pacientes, expertos legales, éticos, religiosos, psicólogos, paramédicos.

### Asociación de pacientes

El rol que las organizaciones de pacientes pueden desempeñar en el proceso de investigación es a menudo pasado por alto.

Las últimas cuatro décadas no solo demuestran un aumento constante de organizaciones de pacientes sino también un creciente interés en el proceso de I+D de fármacos. Hay una gran diferencia entre los consumidores como usuarios ocasionales de los servicios de la salud y los pacientes que utilizan dichos servicios de una manera constante.

El objetivo principal de los consumidores es el de minimizar los costos asociados a los servicios de salud. Paradójicamente, estas mismas personas en su rol de paciente están interesados en cuestiones tales como ¿Dónde puedo encontrar el mejor médico?, ¿El mejor hospital?, ¿El mejor tratamiento o medicamento para mi enfermedad?

Por esta razón la postura de las asociaciones de pacientes es la de defender a la comunidad científica actuando como un “socio” crítico que acompaña el proceso de investigación para el descubrimiento de necesidades médicas que no han sido cubiertas. Por el contrario las organizaciones de consumidores adoptan en general una postura de confrontación, subrayando los riesgos, peligros y problemas de la IC.<sup>(19)</sup>

Las organizaciones de pacientes representan las necesidades, opiniones y perspectivas de los pacientes. Su rol principal se basa en el soporte psicológico e informativo. Sin embargo en los últimos tiempos se han tornado también como agrupaciones de soporte al proceso de investigación debido a la experiencia práctica que poseen sobre las patologías investigadas.

Como resultado, estas agrupaciones están trabajando más cerca de los patrocinadores con el objetivo de contribuir

en el proceso de desarrollo de nuevas drogas y terapias, especialmente en patologías graves para las cuales no existe una atención adecuada o al menos una estabilización en los síntomas. La participación no solo se limita a la investigación médica, sino también a las pautas del tratamiento médico y con las normas de atención al usuario.

Esto se evidencia en el cambio del modelo de las agrupaciones. En el pasado las organizaciones de pacientes se basaban en tres pilares fundamentales educación/información, soporte y defensa. Actualmente se ha sumado un cuarto rol fundamental, participación y asesoría en las IC y en las cuestiones relacionadas con la política. Un ejemplo de esta nueva función es la EULAR (por sus siglas en inglés) *European League Against Rheumatism*. Gracias a la colaboración de esta asociación de pacientes, los investigadores pudieron encontrar dos nuevos parámetros importantes, además del dolor, en la determinación de la efectividad de las nuevas drogas contra la artritis reumatoidea, fatiga y somnolencia.<sup>(20)</sup>

Este hecho ejemplifica como las asociaciones de pacientes pueden proveer conocimiento adicional a los procesos de IC lo cual agrega un valor importante durante la conducción de estudios clínicos y posteriormente en los resultados obtenidos.

Por lo tanto la combinación del conocimiento científico tradicional, basado en la evidencia con la práctica, basada en la experiencia por parte de las organizaciones de pacientes, crea un valor agregado muy importante el cual desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la IC.

## Bibliografía

1. Cámara de Especialidades Farmacéuticas y Afines (2005). Política de Medicamentos, documento de posición publicado por CEFASE. (Política de Medicamentos CEFASE), Documento de Posición. Julio 2005, Montevideo.
2. UNITED STATES NACIONAL INSTITUTE OF HEALTH (sf) Registro Federal de Ensayos Clínicos conducidos en todo el mundo. Understanding Clinical Trials, FAQ. Consultado en línea 15 de Noviembre 2009. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/info/understand>.
3. QUINTANA DURAN, José Antonio (2004). Investigación en Terapéutica clínica: Ensayos clínicos con medicamentos. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla. Hospital Universitario Virgen Macarena. Servicio de Farmacología Clínica. Sevilla. 2004 Barcelona
4. Sustancia que no tiene efecto en el cuerpo. Se emplea particularmente a la hora de realizar estudios sobre los efectos de medicamentos: el placebo es aquél que se administra a un grupo de pacientes mientras que el medicamento que se está estudiando se le da a otro grupo. Fuente: HOSPITAL ALEMAN (2009). Diccionario Médico. Consultado el 17 mayo 2010. <http://www.hospitalaleman.com.ar/hospital/diccionario.htm>.
5. FDA (2009). Food and Drug Administration U.S Questions Answers about Clinical Trials. Extraído de la base de datos para el paciente. Consultado el 17 de septiembre 2009. <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/HIVandAIDSActivities/ucm121345.htm>.
6. TWYMAN, Richard (2004). A brief history of clinical trials. The Human Genome consultado el 01 de febrero 2010. <http://genome.wellcome.ac.uk/doc\_WTD020948.html>.
7. PhRMA (2007) Drug Discovery and Development understanding the R&D process. Consultado 20 de abril 2010. <www.pmda.go.jp/2009bio../II-2\_Vodicka\_(PhRMA)>.
8. MARTÍNEZ, Jairo Andrés (s.f.) Desarrollo de investigación clínica de un medicamento Primera parte. Revista de Gastroenterología. Profesor titular del Postgrado en Farmacología, Universidad Nacional de Colombia, Asesor Médico - Jefe de Farmacovigilancia CS&E, Dirección Médica. Novartis de Colombia S.A. Consultado el 30 de abril 2010. <http://www.encolombia.com/medicina/gastroenterologia/gastro16402rincon.htm>.
9. FLÓREZ, Jesús (2008), Farmacología Humana 5ta edición, Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander. <http://www.diazdesantos.es/wwwdat/pdf/SP0644101388.pdf>.
10. MARTÍNEZ, Jairo Andrés (s.f.) Desarrollo de investigación clínica de un medicamento Primera parte. Revista de Gastroenterología. Profesor titular del Postgrado en Farmacología, Universidad Nacional de Colombia, Asesor Médico - Jefe de Farmacovigilancia CS&E, Dirección Médica. Laboratorio Novartis de Colombia S.A. Consultado el 30 de abril 2010. <http://www.encolombia.com/medicina/gastroenterologia/gastro16402rincon.htm>.
11. IFMPA (2005). Clinical Trials Portal. Glosario basado en las directrices de la conferencia internacional de armonización (ICH). Este glosario se encuentra en forma completa en la página web: <http://clinicaltrials.ifmpa.org/clinicaltrials/es/sugerencias/glosario/index.htm>.

## Bibliografía

12. Investigational New Drug: permiso otorgado por la FDA para el embarque y movimiento de drogas experimentales.
13. ACRO, Association of Clinical Research Organizations (2010) The CRO Market . Pagina web de la asociación de organizaciones de servicios en investigación clínica. Consultado el 18 de Agosto 2010. <http://www.acrohealth.org/cro-market1.html>.
14. FDA, Food and Drug Administration (2010). Código de Normativas Federales, título 21, Volumen 5, última revisión Abril 1, 2009, 21CFR312.3. Consultado 15 de agosto 2010. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=312.3>.
15. UNITED States Holocaust Memorial Museum (s.f.). The Nuremberg Code (1946) Extraído de los tribunales de guerra bajo el control del Consejo de Leyes No.10. Consultado el 20 de julio 2010. <http://www.ushmm.org/research/doctors/Nuremberg\_Code.htm>.
16. Laughton Adam (2007). Somewhere to run, somewhere to hide?: International regulation of human subject experimentation. Duke Journal of Comparative and International Law. 181. (2007).
17. RAJKUMARI Ajita (2008). The Helsinki Declaration – A must for physicians And Participants- 95-100 Regional Institute of Medical Science, Imphal, Manipur. Consultado 12 de Mayo 2010. http://medind.nic.in/jae/t08/i2/jae08i2p95.pdf
18. WMA (2008). Asociación Médica Mundial Declaración de Helsinki: Principios Éticos para la investigación Médica que involucran a seres humanos. Quincuagésima novena asamblea general realizada en Seoul Octubre 2008. Consultado el 28 de Agosto 2010 <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>.
19. SMIT Gees (2009). Patient Power advancing medicine and the clinical research process with help of patient organizations. Extraído del portal especializado en investigación clínica Applied Clinical Trials. Consultado 18 de Agosto 2010. Material disponible para consulta en: <http://appliedclinicaltrialsonline.findpharma.com/appliedclinicaltrials/article/articleDetail.jsp?id=586864&pageID=1&sk=&date=>.
20. RAWLINS M.(2004). Cutting the Cost of Drug Development. Nature Reviews Drug Discovery, 3 (1) pp 360-364 (2004). Portal de ciencia y Medicina. Consultado el 15 de Julio 2010. < http://www.nature.com/nrd/journal/v3/n4/full/nrd1347.html>.
21. Estadísticas extraídas en base a Instituto Nacional de Salud de EE.UU; a través de su biblioteca Nacional de Medica (NLM por sus siglas en inglés) y en colaboración con la Food and Drug Administration (FDA por sus siglas en inglés), como resultado de la Ley de Modernización de la FDA aprobada en noviembre de 1997. Pagina web de búsquedas. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced>.
22. UNIVERSITY OF KENTUCKY (2006). Conducting Clinical trials from A-Z “who are the players and their roles and responsibilities?”. Manual de conducción de Investigación clínica redactado por la Universidad de Kentucky actuando como organización de investigación clínica. Manual para potenciales sujetos de investigación – CRO- Consultado el 19 de Agosto 2010. <http://www.mc.uky.edu/ukcro/manual/roles\_and\_responsibilities\_page.htm>.

## **Academia**

Las universidades juegan varios roles simultáneos. Por un lado son las instituciones encargadas de formar a los investigadores en lo que se refiere a las BPC y todas las normativas necesarias para llevar a cabo IC alineadas con las políticas de los organismos reguladores.

Por otro lado sirven como centro de investigación para la realización de IC. El financiamiento de dichas investigaciones puede provenir de patrocinadores de las investigaciones, por los diferentes gobiernos o por las instituciones educativas en sí.

De acuerdo al portal de información del Instituto Nacional de Salud de los EE.UU., se calcula que actualmente existen unos 1800 estudios clínicos realizados por organizaciones educativas solo en EE.UU.<sup>(21)</sup> Si bien las universidades juegan un papel muy importante como centros de IC en los países desarrollados aún no se observa una tendencia en IC tan importante en los países en desarrollo.

## **Monitor o Asociado de Investigación CRA**

Son intermediarios entre el centro donde se lleva a cabo la IC y el patrocinador o CRO. El asociado puede ser un empleado de la compañía patrocinadora o CRO. Actúan en nombre de dichas organizaciones y pueden estar involucradas en todas o algunas de las siguientes actividades:

- Evaluación del sitio de IC e iniciación de actividades.
- Asegurar que los requisitos regulatorios sean cumplidos.
- Asegurar que el personal del centro de investigación este entrenado y bien informado sobre los roles y responsabilidades del estudio.
- Asegurar que el sitio de investigación tenga todos los materiales requeridos para la conducción de la IC.
- Monitorear la información y verificar su fuente.
- Supervisar el progreso del estudio a nivel local.

## **Sujeto de investigación**

Es el individuo que participa en la IC. Los sujetos de investigación pueden ser individuos sanos o pacientes con una determinada patología o condición. Pueden ser sujeto de una intervención de investigación o un sujeto de control. Cuando el sujeto es parte de una intervención recibirá una nueva entidad en estudio.

Por otro lado cuando forman parte de un grupo de control pueden recibir un placebo, presentación inactiva, líquido, polvo, etc. que no tiene valor como tratamiento, o un tratamiento similar al cual se está estudiando que sirve para comparar la efectividad del nuevo fármaco.

## **Grupo de Investigación**

Un grupo de investigación se compone de un Investigador Principal y Sub-Investigador.

El *investigador principal* es el individuo que conduce y supervisa todos los aspectos de la IC. Es responsable por asegurar la adherencia a las diferentes normativas regulatorias como BPC y por el cumplimiento fiscal en la conducción de la investigación. Está incluido en la determinación de un plan de reclutamiento, evaluación y tratamiento de los sujetos de investigación, así como en la supervisión del personal médico que participa en el estudio. A su vez es responsable por la revisión oportuna de toda la información clínica y por la interpretación y lectura de los análisis, por ejemplo rayos x, tomografías, etc. Por otro lado debe asegurar que cualquier evento adverso sea reportado.<sup>(22)</sup>

La FDA requiere que los investigadores cuenten “con la formación y experiencia necesaria para servir como investigador principal de una investigación”. A su vez las normas internacionales especifican que todas las decisiones y el cuidado médico de un sujeto de investigación deben ser tomadas por un profesional médico u odontólogo, cuando aplique.

El investigador principal puede no ser un profesional médico. Si este fuera el caso, se designa un médico como sub-investigador para supervisar y ejercer todas las funciones en las cuales se requiere de conocimiento médico. El investigador principal puede delegar tareas al personal encargado de llevar a cabo el estudio siempre y cuando sean personas calificadas para dicha tarea. Generalmente se realiza un documento con todas las tareas delegadas y sus respectivos responsables. Lo que nunca puede delegar es la responsabilidad de la IC.

Para algunas excepciones como las decisiones médicas, tratamiento, respuesta a efectos adversos, resultados anormales en estudios, dosificación, etc., pueden ser realizadas por el médico investigador, si bien las tareas son delegadas no es posible transmitir la responsabilidad.

Los *sub-investigadores* son otros médicos y profesionales que forman parte del equipo de investigación y soportan al investigador principal en la realización del estudio. Son colaboradores directos del investigador principal y responden al mismo.

## **Conclusiones**

La investigación clínica es trascendental para el desarrollo de la humanidad y reviste importancia estratégica a nivel nacional.

El proceso de I+D para un nuevo principio activo y/o una nueva indicación de uno conocido consta de varias fases I, II, III y IV.

En la realización de la IC resulta de consideración imprescindible la aplicación de las BPC, teniendo en cuenta los principales protagonistas de una IC, sus responsabilidades, derechos y obligaciones.

**Artículo recibido:** 07/2012

**Aprobado para publicar:** 02/2013