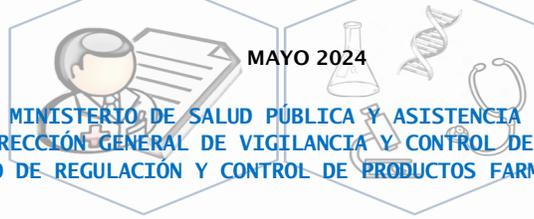


BOLETÍN DE LA SECCIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

Volumen 3 No. 1

MAYO 2024

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL
DIRECCIÓN GENERAL DE VIGILANCIA Y CONTROL DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE REGULACIÓN Y CONTROL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y AFINES



INTRODUCCIÓN

Un ensayo clínico es un estudio llevado a cabo en humanos que aporta información sobre cómo reacciona el cuerpo ante un tratamiento determinado. Cuando se desarrolla un nuevo fármaco, es imprescindible realizar un ensayo clínico en personas para comprobar su eficacia y seguridad.

El ensayo clínico se define como la evaluación experimental de un producto, sustancia, medicamento, técnica diagnóstica o terapéutica que a través de su aplicación a seres humanos pretende valorar su eficacia y seguridad.

Los ensayos clínicos son la regla de oro para establecer la efectividad de un tratamiento. El paradigma ideal de un Ensayo Clínico (EC) es el ensayo prospectivo, con asignación aleatoria (al azar), controlado y doble ciego (se

desconoce el tratamiento asignado).

Es recurrente tanto la alusión al papel relevante que tienen los EC como el llamamiento a la población para que se anime a participar en estas investigaciones. Esta insistencia no es fortuita, teniendo en cuenta que la inmensa mayoría (8 de cada 10) de los fármacos y terapias que están disponibles en la actualidad son resultado directo de estos estudios, sin embargo, tanto la importancia de los EC como el papel que juegan los distintos actores implicados en su puesta en marcha siguen siendo aspectos desconocidos o respecto a lo que existen ideas equivocadas entre la población. De hecho, una de las quejas más frecuentes por parte de los responsables de estas investigaciones es la dificultad

que existe para hacer llegar a los pacientes y a la sociedad en general el valor de la colaboración que hace posible estos ensayos y las posibilidades terapéuticas que se abren con ellos.

Básicamente, un EC es una investigación experimental y programada de un medicamento que se realiza en seres humanos (tras confirmarse su eficacia en modelos animales) con el objetivo de describir o comprobar su efecto en una determinada enfermedad y evaluar su eficacia y seguridad. Además, cuando se compara un medicamento experimental con un fármaco ya aprobado y utilizado en la práctica habitual, el ensayo permite conocer si la molécula bajo investigación ofrece más beneficios respecto a la terapia ya existente.

DÍA INTERNACIONAL DEL ENSAYO CLÍNICO

El 20 de mayo se celebra el Día Internacional del Ensayo Clínico, con el objetivo de dar a conocer a la población general en qué consiste la labor de la investigación. Esta fecha conmemora el primer ensayo clínico de la historia realizado por el doctor escocés James Lind en 1747 y que sentó las bases para la investigación clíni-

ca. Aquel ensayo trataba de identificar la ausencia de la vitamina C como la causa del escorbuto que afectaba a los marineros de la Armada Británica. Su experimento a bordo de un buque naval en 1747 mostró que las naranjas y los limones podían curar el escorbuto. En 1747, a bordo del buque HMS Salisbury, llevó

a cabo uno de los primeros EC controlados en la historia de la ciencia médica.

Tomó a 12 hombres que sufrían síntomas similares, los dividió en seis parejas y los trató con remedios sugeridos por autores previos: un cuarto de sidra al día, 25 gotas de elixir de vitriolo, tres ve-

Personal de la Sección de Ensayos Clínicos:

- Licda. Lily Iracema Gordillo Alas
- Dr. Arturo Felipe Sotomora Fuentes
- Dr. José Armando González García
- María Josefa Marroquín

Contenido:

Presentación	1
Un poco de historia	1
Publicaciones en página web	3
Publicaciones en página web	4

ces al día, media pinta de agua del mar al día, una pizca de pasta de ajo, semillas de mostaza, rábano picante, bálsamo de Perú y resina de mirra, tres veces al día, dos cucharadas de vinagre, tres veces al día, **dos naranjas y un limón**.

Al final de la primera semana, aquellos que se habían tratado con los cítricos se encontraban lo suficientemente bien como para cuidar del resto, a pesar de que las naranjas y los limones se acabaron a los seis días.

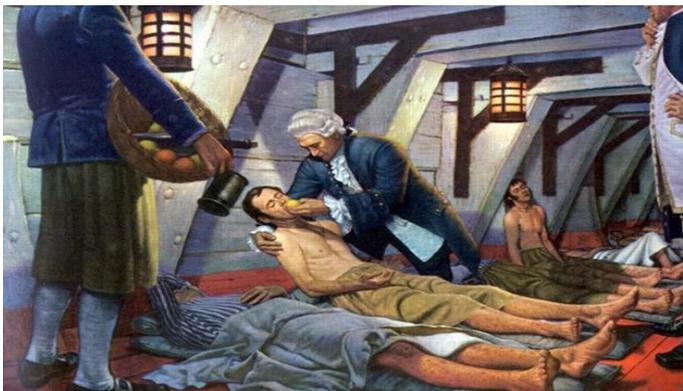
Como resultado de aquel primer ensayo clínico de la historia, solo mejoraron los dos ma-

rineros que tomaron la fruta. “Los buenos efectos más repentinos y visibles se percibieron a partir del uso de naranjas y limones”, escribió, en 1753, en su obra histórica *A treatise of the Scurvy*. “Uno de los que las tomaron estaba apto para el servicio a los seis días; el otro fue el más recuperado de todos en su condición, y estando ya bastante bien, fue asignado como enfermero del resto”. A raíz de los resultados obtenidos, al cabo de unos años se empezó a incluir zumo de lima en la dieta de los tripulantes. La importancia de este experimento radica en que Lind acertó al controlar las varia-

bles para que todos los sujetos estuvieran en condiciones similares, comparando similar con similar y sin grupo de control. De este modo, y aunque en condiciones muy precarias, éste fue considerado el primer experimento que aplicaba una cierta sistematización con el uso decisivo de los grupos de control. Suele citarse, por tanto, como el primer ensayo clínico de la historia.

Dado que el estudio se inició un 20 de mayo de 1747 esta fecha ha quedado marcada para conmemorar, cada año, el papel destacado que los ensayos clínicos desempeñan en la investigación en salud.

Desde el experimento llevado a cabo con marineros por James Lind para encontrar un remedio contra el escorbuto hasta el desarrollo en tiempo récord de las vacunas contra la COVID-19, la historia de los ensayos clínicos es la del perfeccionamiento de un método que hoy en día permite que se desarrollen fármacos y terapias con las máximas garantías científicas, éticas y de seguridad.



Hoy, los diseños de ensayos clínicos han evolucionado y se utilizan variables específicas (aleatorización, cegamiento, evaluación prospectiva, grupo de control, etcétera) y se trabaja dentro de un marco ético y regulatorio que en todo momento cuida los estándares de la investigación.

Los estudios o ensayos clínicos buscan descubrir mejores maneras de prevenir, diagnosticar o tratar enfermedades o trastornos, o cómo tener un mejor entendimiento de las enfermedades. Y fue bajo esta premisa que James Lind, a quien se le atribuye un experimento controlado que evaluó la

eficacia de los cítricos contra el escorbuto.

Sin embargo, hasta llegar al diseño del procedimiento definitivo que se aplica hoy en día en los laboratorios de todo el mundo, han pasado 275 años de pruebas, experimentos e incluso trágicos sucesos que han permitido la optimización de esta técnica de investigación.

Los tratamientos médicos que alivian o curan las enfermedades siempre han necesitado que prueben su eficacia. Así ha sido desde los tiempos inmemoriales, pues existen evidencias de ello en las descripciones en la Biblia del año 500 a. C.

Al revisar la historia encontramos antecedentes de otros precursores que incursionaron en experimentos para tratar enfermedades y mejorar la salud de las personas. Junto con la evolución de la investigación clínica, se definieron los marcos éticos para la experimentación con seres humanos.

562 a.C. El Libro de Daniel en la Biblia

Durante su reinado en Babilonia, el rey Nabucodonosor ordenó a su pueblo comer únicamente carne y beber solo vino, una dieta que creía que los mantendría en buena condición física. Pero varios jóvenes de sangre real, que

Preferían comer verduras, se opusieron. El rey permitió a estos rebeldes seguir una dieta de legumbres y agua, pero solo durante 10 días. Cuando terminó el experimento, los vegetarianos parecían estar mejor alimentados que los carnívoros, así que el rey les permitió continuar con su dieta.

1025 d.C. El "Canon de Medicina" de Avicena

Esta obra médica escrita por la polímata persa Ibn Sina abarca una amplia gama de temas médicos y científicos. Sugiere que en el ensayo clínico se utilice un remedio en su estado natural en una enfermedad sin complicaciones. Recomienda que se estudien dos casos de tipos contrarios y que se estudie el tiempo de acción y la reproducibilidad de los efectos. Estas reglas sugieren un enfoque contemporáneo para los ensayos clínicos. Sin embargo, no parece haber constancia de la aplicación de estos principios en la práctica.

1537 El famoso cirujano Ambroise Paré

El cirujano francés Ambroise Paré era responsable del tratamiento de los soldados heridos en el campo de batalla. Como el número de heridos era elevado y el suministro del tratamiento convencional –aceite hirviendo para cauterizar lesiones– no era suficiente, recurrió a un tratamiento no convencional “Al final me faltó el aceite y me vi obligado a aplicar en su lugar un digestivo a base de yemas de huevo, aceite de rosas y trementina”. Esa noche no pudo dormir, pensando en haberle fallado a sus pacientes, pero “me levanté temprano para visitarlos, cuando más allá de mi esperanza encontré que aquellos a quienes había aplicado el medicamento digestivo

sentían muy poco dolor, sus heridas no estaban hinchadas ni inflamadas, y habían dormido toda la noche”. Los otros, tratados con aceite hirviendo, estaban febriles, con mucho dolor e hinchazón en las heridas. “Entonces decidí no volver a quemar tan cruelmente a los pobres heridos por arcabuces”, reflexionó Paré.

1816 Alexander Hamilton: El camino hacia los ensayos clínicos aleatorios

En 1816 el cirujano del ejército británico Alexander Lesassier Hamilton informó de un ensayo controlado realizado durante la Guerra Peninsular -o guerra de la Independencia española- para evaluar los (nocivos) efectos de las sangrías contra la fiebre. Según describió Hamilton, respecto a los enfermos se dispuso “que a cada uno de nosotros le correspondía

La palabra placebo apareció por primera vez en la literatura médica a principios del siglo XIX. El Diccionario Médico Hooper de 1811 lo definió como “un epíteto dado a cualquier medicamento más para complacer que para beneficiar al paciente”. El médico estadounidense Austin Flint planificó el primer estudio clínico que comparaba un remedio ficticio con un tratamiento activo, el cual detalló en el libro “*A Treatise on the Principles and Practice of Medicine*”, publicado en 1886. Flint trató a 13 pacientes que sufrían reumatismo con un extracto de hierbas en lugar de un remedio aprobado. Luego reportó: “Esto se administraba regularmente y se hizo muy conocido en mis salas como el 'remedio placebo' para el reumatismo. La evolución favorable de los casos fue tal que aseguró para el remedio toda la confianza de

Cada 20 de mayo se conmemora el Día Internacional del Ensayo Clínico, fecha donde se recuerda la importancia de la búsqueda de nuevas formas de tratamiento, diagnóstico y dispositivos médicos.



un tercio del total. Los enfermos eran recibidos indistintamente y eran atendidos, en la medida de lo posible, con los mismos cuidados y acomodados con las mismas comodidades. Ni el señor Anderson ni yo empleamos la lanceta ni una sola vez. Él perdió dos, y/o cuatro casos, mientras que el otro tercio (tratado con sangría) murieron 35 pacientes”.

1863 Austin Flint: Llegada del placebo

1920 R.A. Fisher

Desarrolla la técnica de la aleatorización como un principio básico del diseño experimental, inicialmente la utilizó en investigaciones en el campo de la agronomía. La aplicación al campo de los EC solo tuvo lugar en 1940.

1932 El experimento Tuskegee sobre sífilis

debe hacer como modelo de experimentación con personas es el famoso caso Tuskegee realizado en el Hospital de Tuskegee en Alabama. Este estudio clínico sobre sífilis duró 40 años y se llevó a cabo sin el consentimiento informado de los pacientes, en este caso 600 afroamericanos (400 varones infectados y 200 sanos como grupo de control) a quienes se les dijo que estaban siendo tratados por “mala sangre”, un término local utilizado para describir varias dolencias, incluida la sífilis, la anemia y la fatiga. Los enfermos no recibieron tratamiento adecuado para curar su enfermedad, ni siquiera después de que se descubriera que la penicilina podía curar la sífilis. El objetivo del estudio era comparar la evolución de la población sífilítica no tratada respecto a los hombres sanos. Este caso motivó el conocido Informe Belmont (1978) de “Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación”, encargado por el gobierno de EE.UU. Fue redactado por un grupo de expertos y propone tres principios: Respeto a las personas, Beneficencia y Justicia.

1943 Primer ensayo controlado doble ciego: patulina para el resfriado común

El Medical Research Council (MRC) del Reino Unido llevó a cabo un ensayo en 1943-1944 para investigar el tratamiento con patulina, un extracto de *Penicillium patulinum* para el resfriado común. Este fue el primer ensayo comparativo doble ciego con controles concurrentes en la población

General. Fue uno de los últimos ensayos con asignación no aleatoria o casi aleatoria de los sujetos.

1946 Austin Bradford Hill: Primer ensayo curativo aleatorizado de estreptomina

La idea de la aleatorización se introdujo en 1923. Sin embargo, el primer ensayo controlado aleatorizado de estreptomina en tuberculosis pulmonar fue realizado en 1946 por el Medical Research Council (MRC) del Reino Unido, con el epidemiólogo inglés Austin Bradford Hill como estadístico principal fue un modelo de meticulosidad en el diseño y la ejecución, con criterios sistemáticos de inscripción y recopilación de datos en comparación con otras investigaciones contemporáneas. Una ventaja clave del esquema de aleatorización frente al procedimiento de alternancia fue la “ocultación de la asignación” al inscribir a los pacientes. Otra característica significativa fue el uso de medidas objetivas, como la interpretación de radiografías por parte de expertos que no conocían la asignación al tratamiento del paciente.

La era moderna de la ética médica se inició al finalizar la Segunda Guerra Mundial, después de los juicios de Nuremberg en Alemania, donde los médicos nazis fueron acusados de realizar experimentos médicos en personas sin su consentimiento.

El **Código de Nuremberg** de 1947, también conocido como el Código Internacional de Ética Médica, dejó claro que los beneficios de la investigación clínica siempre

todos los esfuerzos posibles para evitar dañar a los participantes en las investigaciones. **Cincuenta años después: la importancia del Código de Nuremberg (Fifty Years Later: The Significance of the Nuremberg Code).**

Lo más importante es que el Código también establecía que las personas deben tener plena libertad de elegir si desean participar en una investigación clínica y se les deben proporcionar todos los datos necesarios que les permitan tomar esta decisión. También deberían tener completa libertad para retirarse de la investigación en cualquier momento y por cualquier motivo.

1964 Declaración de Helsinki: Principios éticos para la investigación médica en seres humanos

La Asociación Médica Mundial (AMM) redactó un borrador de un documento internacional llamado la Declaración de Helsinki, donde se establecía claramente la necesidad de colocar a la humanidad por encima de la ciencia. Elaboró la declaración como un enunciado de principios éticos para orientar a los médicos y otros participantes en la investigación médica en seres humanos. Fue el primer documento que exige que la investigación biomédica en seres humanos se ajuste a los principios científicos generalmente aceptados. Si bien desde entonces se ha actualizado en diversas ocasiones, la Declaración de Helsinki estableció las bases para las leyes que rigen la investigación médica en diversos países de todo el mundo.

1996 International Conference on Harmonization Good Clinical Practice (ICH-GCP)

La Conferencia Internacional sobre Armonización de la Práctica Clínica (ICH-GCP) es un conjunto de estándares éticos y científicos para el diseño, conducción, registro y reporte de estudios clínicos que involucran seres humanos.

Cómo se rigen los ensayos clínicos modernos?

Las autoridades regulatorias oficiales analizan cuidadosamente los motivos para llevar a cabo un ensayo clínico y consideran si está diseñado y planificado de la mejor manera. No permitirán que se realice un ensayo si creen que no existe una justificación adecuada para ello o si el diseño del ensayo tiene fallos que podrían afectar la integridad de los resultados.