

Algunas consideraciones relacionadas con los ensayos clínicos

Some considerations related to clinical trials

Dra. Katia Brito Pérez,^I Dr. C. Roberto Cañete Villafranca,^{II} Dra. Myrna del Puerto Horta,^{III} MSc. Maria Elena González López^{IV}

^I Clínica Estomatológica Docente César Escalante. Matanzas, Cuba.

^{II} Centro Provincial de Higiene Epidemiología y Microbiología. Matanzas, Cuba.

^{III} Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Matanzas, Cuba.

^{IV} Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Los ensayos clínicos son experimentos controlados y planificados que involucran voluntarios humanos, utilizados para evaluar la eficacia y seguridad de intervenciones sanitarias, médicas o quirúrgicas; así como para determinar efectos farmacológicos, farmacocinéticos o farmacodinámicos de nuevos productos terapéuticos, incluyendo el estudio de sus reacciones adversas. Considerados como el paradigma de la investigación epidemiológica, porque son los diseños que más se acercan a un experimento por el control de las condiciones bajo estudio y porque pueden establecer relaciones causa-efecto, favorecen la toma de decisiones en salud pública y, a partir de la implementación de sus resultados, contribuyen al incremento de la calidad de vida de los seres humanos dondequiera que estos habiten. Velar por su correcto diseño, evaluación y acompañamiento por consejos científicos y comités de ética de la investigación, así como por la adecuada interpretación de los resultados y su publicación debería ser prioridad de los decisores en salud.

Palabras clave: ensayo clínico, ética médica.

ABSTRACT

Clinical trials are controlled and planned experiments involving human volunteers, used to evaluate the efficacy and safeness of surgical, medical and sanitary interventions, and also to determine the pharmacologic, pharmacokinetics or pharmacodynamic effects of new therapeutic products, including their adverse reactions study. Considered the paradigm of the epidemiologic research, because they are the designs that are more similar to an experiment due to the control of the conditions under study, and because they could establish cause-effect relations, the clinical trials favor decision-making in public health and, beginning from the moment of the implementation of their results, they contribute to the increase of the life quality of human beings wherever they live. The priority of health care decision-makers should be seeing for their correct design, evaluation and following-up by the scientific councils and research ethic committees, and also for the adequate interpretation of the results and their publication.

Key words: clinical trial, medical ethic.

INTRODUCCIÓN

La investigación científica es una actividad de naturaleza cognoscitiva, es decir, una acción destinada a obtener nuevos conocimientos que cubran una laguna dejada por algo que se ignora o que contribuya a la comprensión de algo que se domina imperfectamente. Ello supone necesariamente la existencia de preguntas claramente definidas sobre un dominio concreto o si el alcance del problema y la madurez del autor lo consienten, la formulación de hipótesis que demanden del método científico para su evaluación rigurosa ⁽¹⁾. Se ha dicho, y ello encierra más verdad de lo que podría suponerse, que plantear adecuadamente un problema supone haber hallado la mitad de su solución. ⁽¹⁾

En la práctica cotidiana el clínico enfrenta decisiones difíciles. Una de las situaciones más comunes es la que se presenta al tratar de decidir si un tratamiento será bueno o perjudicial para su paciente. Los ensayos clínicos (EC) representan la forma más rigurosa de establecer una relación causal entre una intervención sanitaria y su efecto. ⁽²⁻⁴⁾

Los EC son experimentos controlados y planificados que involucran voluntarios humanos utilizados para evaluar la eficacia y seguridad de intervenciones sanitarias, médicas o quirúrgicas; así como para determinar efectos farmacológicos, farmacocinéticos o farmacodinámicos de nuevos productos terapéuticos, incluyendo el estudio de sus reacciones adversas. ⁽⁵⁾ Son considerados el paradigma de la investigación epidemiológica, porque son los diseños que más se acercan a un experimento por el control de las condiciones bajo estudio y porque pueden establecer relaciones causa-efecto.

Con el propósito de hacer una breve exposición sobre conceptos generales relacionados con los EC, sus implicaciones en el desarrollo científico y el incremento de la calidad de vida de los seres humanos se realiza este breve reporte. Se pretende comentar algunos elementos operacionales que, en no pocas ocasiones,

son desconocidos por los profesionales de la salud pública y merecen ser atendidos.

DESARROLLO

Los EC controlados, aleatorizados, correctamente diseñados, conducidos y publicados representan el estándar de oro para la evaluación de intervenciones sanitarias. ⁽⁶⁾

Si se considera las implicaciones que sobre el estado del conocimiento y la práctica cotidiana tienen los resultados de los EC, se entendería el porqué de la necesidad de exigir que esos estudios sean ejecutados con calidad.

Para los autores "calidad" se refiere a que los EC sean ejecutados como respuesta a problemas reales, conducidos por profesionales competentes, evaluados y acompañados por consejos científicos y comités de ética de la investigación capacitados y certificados, cuyo punto culminante sea su publicación oportuna que redunde en la implementación de sus resultados. Los resultados de los EC, positivos o no, tienen gran importancia ante la posibilidad que ofrecen de mantener, modificar o eliminar una conducta o tratamiento en la práctica clínica.

La validez de un EC representa la probabilidad de que este se encuentre libre de sesgos, siendo la validez interna la medida en que los resultados obtenidos en un EC se aproximan a la verdad buscada. La validez externa representa en qué medida los resultados de un ECR pueden ser aplicados a poblaciones similares a las del estudio. Las fallas metodológicas en el diseño de los EC están directamente relacionadas con la probabilidad de obtener resultados sesgados, lo que afecta tanto la validez interna como la externa.

En los EC la intervención o nueva medicación a evaluar debe siempre compararse con el mejor medicamento o intervención existente. Desafortunadamente algunos países centrales a través de sus grandes empresas farmacéuticas promovieron, durante muchos años, la utilización de "la mejor alternativa disponible". Esa acción buscaba minimizar los costes de los EC que se conducían en países periféricos, ensayos que claramente no serían aceptados en países centrales. ⁽⁷⁾

Mención aparte merece el uso de placebo en los EC. Muchos autores coinciden en que es ético el uso de placebo cuando:

- a) No existe un tratamiento estándar.
- b) El tratamiento estándar es ineficaz o de eficacia no probada.
- c) El efecto placebo es relativamente eficaz en el tratamiento de la enfermedad.
- d) Si el paciente da su consentimiento estando plenamente informado. ⁽⁸⁾

Otro elemento que fortalece lo expresado y sobre lo cual se debe enfatizar, está contenido en el deseo y disponibilidad individual de participar en el estudio y su expresión a través del proceso de consentimiento informado (conocido también como: consentimiento libre y esclarecido o consentimiento educado). ⁽⁹⁾

El proceso de consentimiento informado no lleva implícita la firma de un documento, sin embargo, muchas veces se prefiere la existencia de este referente como evidencia ante organismos de control.

El sujeto en investigación debe recibir información pertinente y de calidad con la cual sea fielmente ilustrado, acerca de los métodos a los que será sometido, incluyendo la obtención de muestras biológicas y su destino final, el almacenamiento y su posible utilización en otros estudios, condición sobre la cual muchas veces no son informados (ej. estudios genéticos comunitarios). Se debe informar sobre la finalidad de la investigación, su pertinencia y valor social, sobre las características de la enfermedad, su pronóstico, el tipo de estudio, las posibles molestias de los procedimientos a los que serán sometidos, sus riesgos, beneficios y, si existiesen, las alternativas a la investigación.

Una vez concluidos los EC sus resultados deben ser publicados. Positivos o no esos resultados tienen influencia directa sobre la práctica cotidiana y pudieran, como ya se mencionó, modificar esa práctica.

La publicación de EC se rige por un proceso riguroso también. Las normas CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) se consideran el estándar de calidad si de reporte de EC se trata.⁽⁶⁾ Las normas CONSORT, ampliamente reconocidas por la comunidad científica internacional, son revisadas con regularidad en la búsqueda constante de la mejora de los reportes de ese tipo de estudios y con ello garantizar que las decisiones que a partir de ellos se tomen, se fundamenten en investigaciones bien diseñadas.

La extrapolación y aplicación de los resultados de los EC a la práctica clínica habitual para la toma de decisiones relativas a la prescripción o aplicación de una intervención en pacientes determinados es compleja. La dificultad de la aplicación práctica de los resultados se debe en gran medida a las diferencias que existen en las condiciones en las que se realizan los EC y las de la práctica habitual. Para aminorar esa dificultad los EC deben ser rigurosamente diseñados, evaluados, seguidos y publicados (etapas para el desarrollo de ensayos clínicos).

El análisis de los resultados se puede realizar con todos los sujetos incluidos según la intervención a la que fueron asignados, de manera aleatoria al inicio del ensayo (es lo que se denomina análisis por «intención de tratar» y es más frecuente en fases avanzadas III/IV) o realizarlo solo con los sujetos que hayan recibido realmente la intervención (análisis «por protocolo» o de casos válidos). Generalmente se considera más válida la realización de un análisis por «intención de tratar», debido a que generalmente las pérdidas que se producen durante el desarrollo de un ensayo no suelen producirse al azar, y si no son excluidas del análisis se mide realmente la efectividad de la intervención evaluada. Pero se debe tener en cuenta, que en casos justificados, se acepta la utilización de un análisis «por protocolo».

Posteriormente al análisis, en la interpretación de los resultados es fundamental la distinción entre una diferencia estadísticamente significativa y clínicamente significativa o relevante. Una diferencia puede ser significativa desde el punto de vista estadístico, pero tener escaso valor clínico o repercusión clínica.

CONCLUSIONES

Los EC son estudios muy preciados para la biomedicina. Sus resultados influyen significativamente la práctica diaria y permiten el mejoramiento de la calidad de vida de los seres humanos. Velar por su calidad a partir de su validación ética, científica y metodológica es prioridad para los sistemas de salud a escala global.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Silva Ayçaguer LC. Deficiencias en la formulación de problemas de investigación en ciencias de la salud. *Metas de Enferm* [Internet]. 2004 [citado 12 May 2015];7(2):51-5. Disponible en: http://promociondeeventos.sld.cu/psicosalud/files/2008/05/deficiencias_en_la_formulacion.pdf
- 2- Manríquez J, Valdivia G, Rada G, Letelier LM. Análisis crítico de ensayos clínicos randomizados publicados en revistas biomédicas chilenas. *Rev Méd Chile* [Internet]. 2005 [citado 12 May 2015];133:439-46. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872005000400007&script=sci_arttext
- 3- Clyburne-Sherin AV, Thurairajah P, Kapadia MZ, et al . Recommendations and evidence for reporting items in pediatric clinical trial protocols and reports: two systematic reviews. *Trials*. 2015;16(1):417. Citado en PubMed; PMID: 23152285.
- 4- Turner L, Shamseer L, Altman DG, et al. Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) and the completeness of reporting of randomised controlled trials (RCTs) published in medical journals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11: MR000030. Citado en PubMed; PMID: 23152285.
- 5- Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Gutiérrez-Castrellón P, et al. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Pública de México* [Internet]. 2004 [citado 12 May 2015];46(6):559- 84. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342004000600012&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 6- Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials. *Ann Intern Med*. 2010; 152(11):726-32. Citado en PubMed; PMID: 20335313.
- 7- Barnhill A, Miller FG. The ethics of placebo treatments in clinical practice: a reply to Glackin. *J Med Ethics*. 2015; 41(8):673- 6. Citado en PubMed; PMID: 26100361.
- 8- Ćurković M1, Živković M, Radić K, et al. Ethical Overview of Placebo Control in Psychiatric Research - Concepts and Challenges. *Psychiatr Danub*. 2015;27(2):118-25. Citado en PubMed; PMID:26057306.
- 9- Cañete R, Guilhem D, Brito K. Consentimiento informado: algunas consideraciones actuales. *Acta Bioeth* [Internet]. 2012 [citado 12 May 2015];18(1):121-7. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S1726-569X2012000100011&script=sci_arttext&tlng=e

Recibido: 22 de septiembre de 2015.

Aceptado: 12 de febrero de 2016.

Roberto Cañete Villafranca. Centro Provincial de Higiene Epidemiología y Microbiología. Buena Vista esq. a Milanés. Matanzas, Cuba. Correo electrónico: roberto.villafranca@infomed.sld.cu

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Brito Pérez K, Cañete Villafranca R, del Puerto Horta M, González López ME. Algunas consideraciones relacionadas con los ensayos clínicos. Rev Méd Electrón [Internet]. 2016 Sep-Oct [citado: fecha de acceso]; 38(5). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/1628/3165>