

## LA IMPORTANCIA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS: TIPOS Y FASES EN LA PANDEMIA DEL CORONAVIRUS

Ac. Dr. Oscar Vera Carrasco\*

\*Profesor Emérito de Pre y Postgrado Facultad de Medicina UMSA  
Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva

### INTRODUCCIÓN

La pandemia por coronavirus y en particular del COVID-19 resalta la importancia de los ensayos clínicos o estudios con humanos en los que se comprueba la eficacia y seguridad de nuevos medicamentos, o posibles nuevos usos de los ya aprobados.

*Un ensayo clínico es una investigación científica cuyo objetivo es conocer mejor las acciones y efectos, además de otras propiedades de un medicamento, vacuna, técnica diagnóstica o procedimientos terapéuticos, de diagnóstico, de etiología y de pronóstico, para comprobar si es eficaz y seguro en humanos y comparar su acción con lo empleado hasta ese momento en la práctica clínica. Todo ello destinado a la Práctica de la Medicina Basada en Evidencias (MBE), una disciplina dentro de las ciencias médicas definida como “el uso consciente, explícito y juicioso de las mejores pruebas disponibles en la toma de decisiones sobre la atención integral de cada paciente” (David Sackett).*

La MBE es en esencia un proceso que resalta la importancia de las evidencias o pruebas procedentes de la investigación científica y toma en cuenta las preferencias o expectativas del paciente que tiene que ver con el principio ético de la autonomía, los mismos que se complementan con la pericia o maestría y experiencia del profesional médico responsable de la atención de un paciente.

En síntesis, un estudio clínico constituye un procedimiento vital en la investigación médica y farmacéutica por el que todo tratamiento debe pasar antes de llegar a ser comercializado y empleado en pacientes.

Los productos farmacéuticos o procedimientos terapéuticos que se van a utilizar en seres humanos siempre pasan previamente por una *fase preclínica* en la que se llevan a cabo estudios de laboratorio y en animales (in vitro e in vivo) que permiten identificar las pautas de administración y las dosis que resultan seguras para los seres humanos. Además, antes de iniciar un ensayo clínico con un fármaco este debe haber sido autorizado por las autoridades sanitarias competentes para ello, en el caso de Bolivia por la Agencia estatal de medicamentos y tecnologías en Salud (AGEMED); la Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE.UU. (FDA); la Agencia Europea de Medicamentos; en España por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); Agencia Francesa para la Seguridad de Productos de uso en Salud; Agencia de Normas de Medicamentos y Alimentos del Reino Unido; la Agencia Nacional de Medicamentos y Tecnología médica (ANAMAT) de Argentina; el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de Colombia, el Instituto de Salud Pública de Chile y otras, tras una evaluación científica y ética.

El examen ético lo tiene que llevar a cabo un Comité de Ética de la Investigación con medicamentos o productos en fase de investigación clínica que se realicen en Bolivia, incluyendo radiofármacos, hemoderivados, alérgenos, plantas medicinales y todas aquellas sustancias consideradas como medicamentos en la Ley del Medicamento 1737 y su Decreto Supremo Reglamentario 25235, de

acuerdo a lo establecido por las **NORMAS DE ESTUDIOS CLINICOS** establecido en nuestro país mediante Resolución Ministerial del 23 de noviembre de 2004.

### **Tipos de ensayos clínicos**

Existen diferentes tipos de ensayos clínicos, ya que se pueden clasificar en función de sus objetivos, además de por su método, tamaño o extensión, entre otros factores. Los más frecuentes son:

*Ensayos clínicos de diagnóstico:* destinados a encontrar nuevas pruebas médicas que sirvan para diagnosticar una enfermedad. Resuelve preguntas acerca del grado en el cual un análisis es realizable y clínicamente útil, para decidir si el paciente se beneficiará de él.

*Ensayos clínicos de tratamiento:* que investigan nuevos procedimientos terapéuticos, como medicamentos, vacunas o técnicas de cirugía, que ayuden a curar una enfermedad. Resuelve preguntas acerca de cuál tratamiento administrar, y cuál podría ser el resultado de diferentes opciones de tratamiento.

*Ensayos clínicos de detección:* que evalúan nuevos métodos para diagnosticar precozmente una enfermedad. En aquellos ensayos clínicos de etiología resuelve problemas acerca de la relación entre una enfermedad y una causa posible.

*Ensayos clínicos preventivos:* que estudian nuevas herramientas para reducir las probabilidades de desarrollar una enfermedad, y en los que participan individuos sanos o aquellos que tengan factores de riesgo para llegar a padecerla, como ocurre por ejemplo en el caso de las personas que puedan padecer una infección por el Covid-19. Responde preguntas acerca de la salud futura del paciente, esperanza de vida y calidad de vida en el caso de que elijamos una opción de tratamiento en particular.

*Ensayos de calidad de vida:* cuyo objetivo es diseñar estrategias que contribuyan a mejorar la calidad de vida de las personas con enfermedades crónicas.

El siguiente paso será determinar el mejor diseño de estudio necesario para responder la pregunta clínica. Para tal efecto existen los siguientes tipos de estudios clínicos como los siguientes: Estudios aleatorizados controlados que son considerados los mejores para responder las preguntas de terapias o prevención. Las preguntas acerca de etiología en la que se encuentran mejores respuestas por estudios de casos y controles o cohortes. Otros aspectos relevantes al diseño de estudios, incluye de comparación con placebo y seguimiento.

### **Fases de un ensayo clínico**

#### **Ensayo clínico de Fase I**

En esta primera etapa se comprueba la seguridad de un fármaco. “Son aquellos que se administran por primera vez en humanos y también todos aquellos ensayos clínicos que no tienen un objetivo terapéutico implícito, sino que *están destinados a buscar la contestación a respuestas básicas sobre el funcionamiento de un medicamento*

-interacciones, farmacocinética (forma en la que nuestro organismo procesa un fármaco), absorción, o cualquier otra característica que no está directamente relacionada con la terapéutica-”

Estos ensayos se suelen hacer en voluntarios sanos”, por lo general desde unas decenas a menos de un centenar (20-50). Sirven para analizar la tolerancia del producto, la dosis y forma más adecuada de administrarlo y cómo actúa en el organismo humano, entre otros aspectos, para lo cual se prueba primero en cantidades reducidas.

#### **Ensayo clínico de Fase II**

En esta etapa de investigación *el objetivo del ensayo es responder la pregunta sobre si el tratamiento evaluado es eficaz o no*, y se ponen las bases para valorar en qué dosis es óptima su aplicación. Para

ello, esto ya es necesario estudiarlo con pacientes, diseñando el estudio de una manera adecuada y proporcionada a lo que se conozca sobre el medicamento.

*En esta fase participa un número reducido de pacientes -normalmente entre 150 y 350, en ocasiones algo más-, y suele durar más que la fase anterior. Por lo general, estos suelen dividirse en dos grupos que se comparan entre sí. Al primero de ellos, conocido como grupo de control, se le administran los fármacos o terapia de elección hasta la fecha para la patología o dolencia para la que se está realizando el ensayo, o bien placebo; mientras que al segundo se le administra la terapia o fármacos en estudio.*

### **Ensayo clínico de Fase III**

*En la fase III se confirma la eficacia, beneficios y seguridad del fármaco, se definen mejor sus posibles efectos adversos y se compara con otros medicamentos que ya se utilizan. Las pruebas se hacen con un mayor número de médicos y de pacientes -que pueden ser varios cientos o miles- (250-4000). Si sus resultados son positivos y están suficientemente contrastados el fármaco ya podría obtener la autorización de las agencias reguladoras de medicamentos para comercializarse con indicaciones específicas.*

### **Ensayo clínico de Fase IV**

También conocidos como estudios de seguimiento o estudios de farmacovigilancia (post aprobación por una agencia regulatoria de un país), porque en estos ensayos clínicos se analizan los efectos a largo plazo de un medicamento en la práctica clínica, es decir, aquellos que se produzcan tras su comercialización. Estos estudios son muy útiles para determinar la eficacia del tratamiento en la vida real pacientes con diferentes características, conocer potenciales efectos adversos no sospechados previamente que aparezcan con su uso generalizado, o incluso identificar nuevos beneficios o aplicaciones de la terapia que no se hubieran detectado durante su evaluación previa.

En los diferentes tipos de Ensayos clínicos como los aleatorizados, de cohorte, de casos y controles, series de casos, sobre prevención, etiología, terapia y pronóstico, es necesario determinar los Niveles de evidencia 1, 2, 3, 4 y 5, cada uno de los mismos como los siguientes: 1 a, 1 b, y 1 c; Niveles 2 a, 2 b y 2 c; Niveles 3 a y 3 b; Nivel 4 y Nivel 5. Para tal efecto, buscar la información científica en las bases de datos, entre ellas las siguientes: Medline, Embase, Lilacs, Cochrane, Libray, etc. y en las Revista científicas indexadas de alto nivel científico internacional, Ej. Best evidence, JAMA, NEJM, Pediatrics, Chest y otras.

Finalmente, los ensayos clínicos con medicamentos para combatir el COVID-19 una situación de emergencia sanitaria provocada por la infección por SARS-CoV-2 demuestra la importancia de este tipo de estudios para luchar contra enfermedades potencialmente mortales y que se transmiten con facilidad. En un momento de crisis como la actual, es necesario obtener la información con rapidez, por lo que no da tiempo a iniciar nuevos desarrollos de moléculas desde 0; se trata de acortar plazos a base de utilizar moléculas que en algunos casos ya están comercializadas, o que están en fase de investigación para otras indicaciones que se estima que pudieran tener alguna similitud con la COVID-19 y ya estén disponibles, o puedan estarlo en un periodo de tiempo mucho más breve.

El desarrollo de un medicamento nuevo, “podría llevar de 8 a 10 años, y no se dispone de ese tiempo”, pero se ha conseguido poner en marcha ensayos clínicos con moléculas ya autorizadas, fundamentalmente con moléculas que o bien tuvieran la indicación de antivirales frente a otros virus, o que tuvieran un mecanismo de acción conocido que pudiera afectar a la replicación o funcionamiento del virus en otros contextos, por ejemplo, que se hubieran ensayado frente al virus del Ébola, o en otras enfermedades por coronavirus anteriores, como el SARS o el MERS.

## REFERENCIAS

- *Comité Nacional de Ética en la Ciencia y en la Tecnología. Ética de la investigación en el contexto de la pandemia COVID-19. Ministerio de ciencia, Tecnología e Innovación Argentina. <https://www.sciencemag.org/news/2020/05/scientists-are-drowning-covid-19-papers-can-new-tools-keep-them-afloat>*
- *Declaración de Helsinki. Asociación Médica Mundial. Tomado de: [www.heralho.es>noticias>nacional>2021/01/11a](http://www.heralho.es/noticias/nacional/2021/01/11a)*
- *Orientaciones técnicas sobre el nuevo coronavirus (2019-nCoV) [sitio web]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2020*
- *Osorio Hoyos JG. Principios Éticos de la investigación en seres humanos y en animales\*. Universidad del Valle, Cali, Colombia*
- *Información del CGCOM sobre el Coronavirus 2019-nCoV Organización Mundial de la Salud. Información técnica. <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>*
- *Vera-Carrasco O. El aprendizaje basado en problemas y la Medicina basada en evidencias en la Información Médica. Revista Médica, Vol 22, No.2, Julio-Diciembre 2016*
- *Hidalgo-Ottolenghy R, Gallegos OF. La educación en evidencias, una visión desde el aprendizaje basado en problemas. Facultad de ciencias de la salud Eugenio Espejo. UTE. La educación en la Sociedad del conocimiento. Equinoccio. Series académicas vol 52007*
- *Haynes RB. Of studies, synthesis, synopses, summaries and systems: the '5S' evolution of information services for evidence-based healthcare. Evid Based Med 2006: 162-4*
- *Saket DL, Rosenberg WM, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what is what it isn't. BMJ 1996; 312: 71-2*
- *Ética de la investigación en el contexto de la pandemia COVID-19. Comité Nacional de ética en la investigación y la tecnología. Ministerio de Ciencia, Tecnología e Investigación Argentina. <http://www.cecte.gob.ar/>*