

ENSAYOS CLÍNICOS

CONCEPTOS BÁSICOS QUE LOS PACIENTES DEBEN CONOCER

¹Martín Greco, ²Tarek Carlos Salman Monte

¹MIR-4, Servicio de Reumatología, H.U. de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas. ²Servicio de Reumatología, Hospital del Mar/Parc de Salut-Mar/IMIM, Barcelona. ^{1,2}Grupo de trabajo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Reumatología (GT-EASSER).

DEFINICIÓN

Los ensayos clínicos (EC) son un tipo de estudio científico que se diseña con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de un fármaco u otra intervención médica. De este modo, aumentan el conocimiento científico, ayudan a tomar decisiones en la práctica clínica y, por lo tanto, a mejorar la calidad de la asistencia que se brinda a los pacientes.

CLASIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS EN LOS QUE INTERVIENEN PACIENTES

Una de las formas en las que se clasifican los estudios de investigación en los que participan pacientes, es en estudios observacionales y estudios experimentales. Los primeros se limitan a sacar conclusiones a partir de datos obtenidos en la práctica clínica habitual y los segundos, se diseñan específicamente buscando controlar diversos factores que intervienen en el estudio y que podrían afectar sus resultados.

ALGUNOS EJEMPLOS DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES Y EXPERIMENTALES

Algunos estudios **observacionales** conocidos son los que surgen de registros de pacientes, como pueden ser los registros de Síndrome de Sjögren (SJÖGRENSER) o de Lupus Eritematoso Sistémico (RELESSER) de la Sociedad Española de Reumatología. En estos, se observa el comportamiento de los pacientes en la práctica clínica habitual y son de especial importancia, considerando las dificultades que implica estudiar estas enfermedades.

El mejor ejemplo de estudio **experimental** son los EC donde se utiliza un nuevo fármaco siguiendo un protocolo estricto previamente establecido desarrollado en diferentes fases: una fase preclínica y 4 fases clínicas (**Tabla 1**).

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS EC

Durante el diseño de un EC, el equipo investigador planifica cómo lograr un máximo control sobre las

Tabla 1: Características principales de las diferentes fases de los ensayos clínicos.

Fase pre-clínica	<ul style="list-style-type: none">- En laboratorio y animales.- Duración aproximada: 3 años.- Evalúa: seguridad y efecto biológico del fármaco.
Fase I	<ul style="list-style-type: none">- 20-80 voluntarios sanos.- Duración aproximada: 1 año. ?- Evalúa: seguridad y dosificación del fármaco en humanos.
Fase II	<ul style="list-style-type: none">- 100-300 pacientes voluntarios. Suelen ser estudios controlados aleatorizados (un grupo con el fármaco en estudio y el otro con placebo).- Duración aproximada: 2 años. ?- Evalúa: mecanismo de acción, relación dosis/ respuesta y efectos adversos.
Fase III	<ul style="list-style-type: none">- 1000-3000 pacientes. Suelen ser estudios controlados aleatorizados (un grupo con el fármaco en estudio y el otro con otro tratamiento disponible o con placebo).- Duración aproximada: variable. ?- Evalúa: eficacia, relación riesgo/ beneficio en comparación con otros tratamientos disponibles (o placebo) y cuantifica los efectos indeseados.
Fase IV	<ul style="list-style-type: none">- Estudios post-comercialización realizados en pacientes. Suelen ser estudios observacionales o estudios controlados aleatorizados.- Evalúa: efectividad en condiciones reales de uso, perfil de seguridad, posibles nuevas indicaciones, otras vías de administración, etc.

características de los pacientes que participarán en el estudio (por ej. estudiar pacientes con un mismo diagnóstico, de un mismo sexo o edad, que hayan tenido o no tratamientos previos, etc.) y sobre la intervención que se realizará (por ej. la dosis de un fármaco, su pauta, duración, etc.), entre otras cosas. Esto requiere un trabajo minucioso, pero permite minimizar el riesgo de errores que puedan afectar a los resultados del estudio.

IMPORTANCIA DE LOS EC

Todos los fármacos deben ser evaluados en EC, siendo esto un requisito legal y un paso obligado previo a su comercialización. Por otra parte, independientemente del marco legal, son estudios de muy buena calidad metodológica que aportan el mejor nivel de evidencia científica a la hora de evaluar eficacia y seguridad de un medicamento. Por lo tanto, cuando un médico va a indicar un tratamiento a un paciente, se basa fundamentalmente en los resultados de los EC que se han realizado previamente.

IMPORTANCIA DE LA PARTICIPACIÓN DE PACIENTES EN LOS EC

Al igual que en toda la ciencia médica, los pacientes son la esencia de los EC y el motivo de su existencia; en otras palabras, sin los pacientes, no existirían la medicina ni los EC, lo cual hace que su participación sea fundamental. Por otra parte, este concepto también incluye que la medicina y los estudios de investigación médica se realizan para los pacientes, siendo su finalidad mejorar la salud de estos.

LOS PACIENTES EN EC DE ENFERMEDADES DE BAJA PREVALENCIA

A la hora de desarrollar un EC u otros estudios sobre enfermedades de baja prevalencia, como el síndrome de Sjögren u otras enfermedades reumatológicas, una de las mayores dificultades que se presentan es que el número de pacientes suele ser muy pequeño. Esto puede ser un impedimento

a la hora de plantear el desarrollo de los mismos y hace que sea aún más importante contar con la colaboración de los pacientes (**Figura 1**).

ELEGIBILIDAD DE PACIENTES PARA UN EC

Los pacientes que se incluyen en un EC deben reunir ciertas características. Esto es lo que en el protocolo del estudio se denomina "criterios de inclusión", que son previamente definidos por el equipo investigador. Además, suelen ser pacientes que no están teniendo una respuesta adecuada a otros tratamientos disponibles. Por este motivo, para ellos la participación en un EC puede representar una nueva oportunidad terapéutica.

INFORMACIÓN Y GARANTÍAS PARA EL PACIENTE EN UN EC

En cuanto a la información que el paciente debe recibir previamente a ser incluido en un EC, ésta debe ser brindada tanto de forma oral como escrita (en lo que denominamos "consentimiento informado"). Entre otras cosas, se le debe informar sobre cómo se realizará su seguimiento y los posibles efectos indeseados que pueden ocurrir durante el estudio. En cuanto a la seguridad del fármaco que se está estudiando, todos los fármacos que llegan a evaluarse en pacientes deben haber demostrado en fases previas del estudio (fases preclínicas y fase I del estudio) que:

1. pueden ser potencialmente beneficiosos, y
2. han alcanzado niveles aceptables de seguridad.

Adicionalmente, todo el proceso se ejecuta siguiendo un protocolo estricto, llevando un estrecho seguimiento de los pacientes y debiendo suspenderse la intervención en caso de detectar cualquier efecto indeseado que pueda generar un daño al paciente. Por otra parte, el consentimiento informado puede ser revocado por el paciente si él lo desea (**Tabla 2**).

Figura 1: Proceso de selección de pacientes y generalización de resultados en los EC.

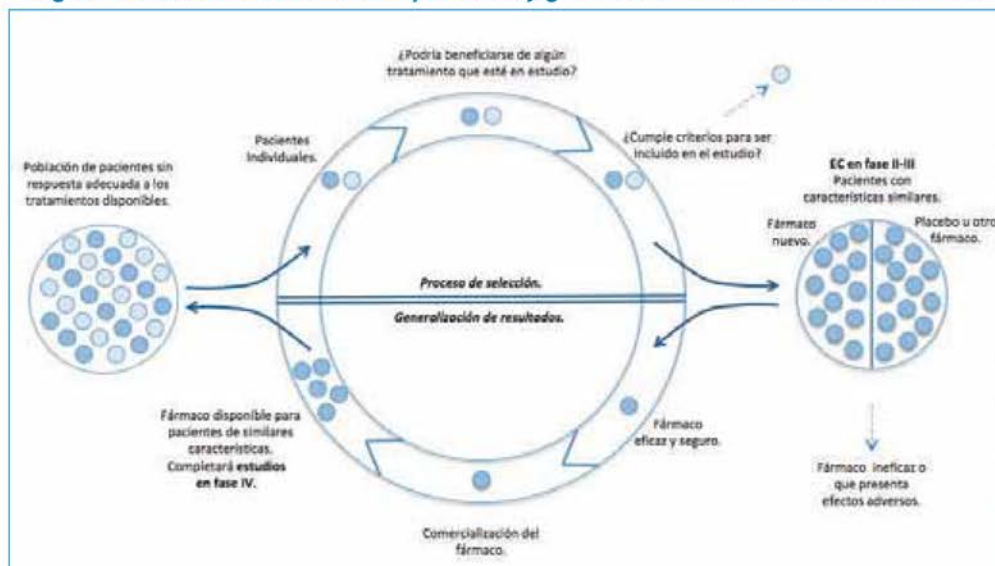
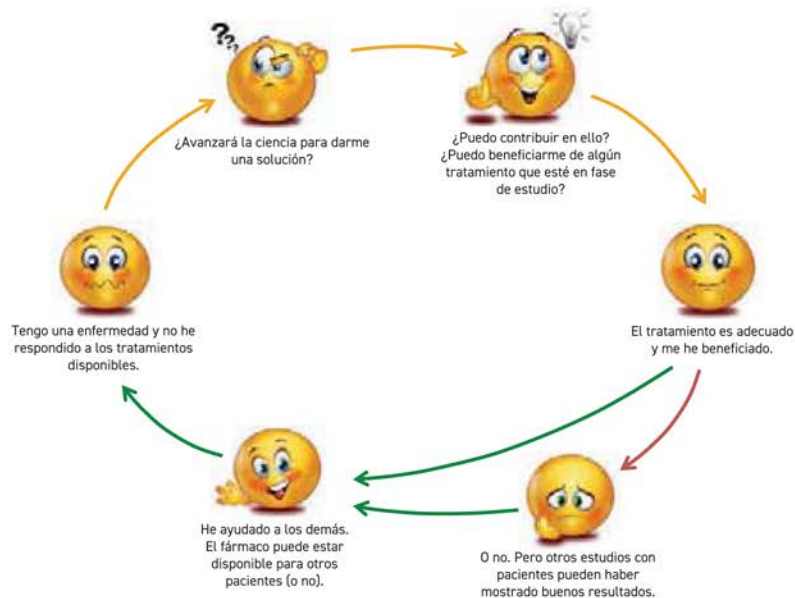


Tabla 2. Puntos clave sobre los Ensayos Clínicos.

Principales ventajas y desventajas técnicas comparado con otros estudios:
<p>Ventajas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proporciona la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de un fármaco. - Al establecerse criterios de inclusión y exclusión, permite un buen control del factor que se desea estudiar (la enfermedad o un aspecto específico de ella). <p>Desventajas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Requiere un mayor esfuerzo y tiene mayores costes que otros tipos de estudios. - Se desarrollan en condiciones ideales que en ocasiones pueden ser difíciles de extrapolar a la práctica clínica habitual. - Al estudiar aspectos muy específicos, puede ser difícil generalizar los resultados.
Importancia de los EC en el desarrollo de fármacos:
<ul style="list-style-type: none"> - Los EC son un paso obligatorio previo a la comercialización de un fármaco, debiéndose completar hasta la fase III que es en la que se evalúa la relación riesgo/ beneficio de su utilización.
El paciente en el EC:
<p>Elegibilidad de los pacientes para participar en un EC:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El paciente debe reunir ciertas características preestablecidas en el protocolo del estudio. - Los EC representan una oportunidad terapéutica para aquellos pacientes que no están bien controlados con los tratamientos disponibles. <p>Garantías para el paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La seguridad del fármaco debe haber sido demostrada en estudios con animales y en personas sanas. - Sólo deben evaluarse intervenciones que hayan demostrado ser potencialmente beneficiosas. - El protocolo del estudio debe haber sido evaluado y aprobado por un comité de ética. - Durante el estudio se realiza una estrecha monitorización del paciente. - Ante efectos adversos el paciente puede ser excluido del estudio y el estudio puede ser suspendido. - Ante resultados contundentes (a favor o en contra del fármaco) el estudio puede darse por concluido. <p>El consentimiento informado:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El paciente debe recibir información, tanto oral como escrita, sobre lo que supone la participación en el EC (como se hará el seguimiento, los posibles efectos adversos, etc.). - El consentimiento informado puede ser revocado por el paciente cuando él lo desee. <p>Pacientes con enfermedades raras:</p> <p>El número de pacientes con enfermedades raras o con una determinada manifestación de una enfermedad puede ser pequeño, lo cual dificulta obtener una muestra suficiente para desarrollar un EC. Eso hace que su participación sea especialmente importante.</p>



BIBLIOGRAFÍA E INFORMACIÓN ADICIONAL

- Josep M. Argimon Pallás y Josep Jiménez Villa. Métodos de investigación clínica y epidemiológica, 4ª edición. Barcelona, España. Elsevier, 2013.
- Stephen B. Hulley et al. Designing Clinical Research, 4th edition. Philadelphia, USA. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2013.
- U.S. Department of Health and Human Services - NIH: National Institute on Aging. Los estudios clínicos y las personas mayores (versión en español, revisión 26 de abril de 2015). Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/health/estudios-clinicos-personas-mayores>