

## CARTA AL DIRECTOR

# Polémica y reflexiones sobre ensayos clínicos

María Margarita Ríos Cabrera<sup>1</sup> , Javier Cruz Rodríguez<sup>1</sup> , Rayza Méndez Triana<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Hospital Clínico Quirúrgico Universitario “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

### Señor Director:

El ejemplo de la talidomida, desarrollada por la compañía farmacéutica alemana Grünenthal GmbH, que fue comercializada entre los años 1957 y 1963 como sedante y como calmante de las náuseas durante los tres primeros meses de embarazo (hiperemesis gravídica) y que causó miles de casos de malformaciones congénitas<sup>(1)</sup> recuerda, de forma permanente, las limitaciones de la ciencia y de los ensayos clínicos y ayuda a entender la relevancia de los mecanismos de regulación para la investigación en seres humanos.

Conceptualmente, se considera ensayo clínico a toda investigación efectuada en seres humanos dirigida a determinar o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o identificar cualquier reacción adversa, y/o estudiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el propósito de determinar su seguridad y/o eficacia.<sup>(2)</sup> La comunidad científica está de acuerdo en la necesidad de verificar la seguridad de un fármaco, lo discutible es el nivel de seguridad que debe alcanzar para que su empleo sea factible.

Aunque se han buscado alternativas, los ensayos clínicos son la mejor técnica conocida para evaluar la seguridad y la eficacia de un medicamento. La metodología de este tipo de investigación se ha perfeccionado, pero lo que más preocupa son los errores que pudieran tener lugar durante su ejecución y la manipulación de sus resultados y, como consecuencia, la posibilidad de que se aprueben medicamentos con un perfil de eficacia/seguridad incierto.<sup>(3)</sup>

Se puede afirmar que la investigación farmacéutica en humanos tiene limitaciones, aunque los investigadores se adhieran estrictamente a los métodos más sofisticados que se han desarrollado.

### Algunas limitaciones y soluciones

Limitaciones	Posibles soluciones
Solo un 10% de los medicamentos que demuestran tener potencial terapéutico en animales terminan aprobados para uso humano	Es necesario que los resultados de los estudios preclínicos se publiquen para que otros investigadores puedan valorar mejor las posibilidades de fracaso o éxito de medicamentos similares

El tamaño de la muestra de los ensayos, por razones de economía y dificultades para reclutar pacientes que cumplan con los criterios de inclusión	Realizar estrictos estudios de farmacovigilancia activa en la fase de postcomercialización
El efecto placebo: con frecuencia se observan mejoras en el grupo tratado con placebo, pero se desconoce si su condición mejora o cura por remisión espontánea o por el efecto placebo	Diseño de estudios sin placebo, empleando la mejor terapia establecida como grupo control. Diseño de estudios a doble ciego
Un investigador puede seguir correctamente las instrucciones metodológicas del ensayo, pero no siempre puede asegurar que el paciente las cumple	Diseño de un cronograma de actividades de la investigación accesible y manejable para cada escenario de pacientes y familiares

El gasto incurrido en el desarrollo de un medicamento es muy alto. La ocultación de los errores y la falsificación de los datos (o ambos) responden a la necesidad de las empresas de comercializar el medicamento para recuperar los gastos de desarrollo y maximizar los beneficios, incluso cuando saben que el medicamento conlleva riesgos graves y es de eficacia limitada (o ambas) y que, tarde o temprano, acabará por ser retirado del mercado. Para la industria farmacéutica mundial la decisión de retirar un producto o evitar accidentes se basa, exclusivamente, en un análisis de costos. Los aspectos éticos y la protección de derechos humanos no son preponderantes y, a veces, no forman parte de la ecuación.<sup>(3)</sup>

Debe hacerse un esfuerzo por distinguir entre lo que puede considerarse un "error" surgido de la ignorancia o el descuido, lo que dimana de una falta de integridad de los investigadores, aunque se reconoce y se documenta que no es fácil establecer cuándo estamos en un caso y cuándo en otro.<sup>(4)</sup>

No se pretende hacer una larga lista de estos errores, mucho son muy conocidos. Se procura señalar algunos que suelen pasar desapercibidos por ser más sutiles, pero no menos controversiales.

### **Irrelevancia clínica**

En muchos profesionales de la salud se ha instaurado la convicción de que los investigadores clínicos pueden y deben dominar la estadística, pero su dominio total requiere de formación sólida en la especialidad. Es práctica habitual la comunicación de resultados triviales que carecen de interés científico y que forman, desgraciadamente en muchos casos, el mayor por ciento de resultados de una investigación.

Un par de ejemplos bastan: un análisis de 71 fármacos anticancerosos aprobados para el tratamiento de pacientes con tumores sólidos entre 2002 y 2012 arrojó

que la supervivencia global y el intervalo libre de enfermedad aportados por los fármacos ascendía a 2,1 y 2,3 meses, respectivamente. Los estándares de la American Society of Clinical Oncology para considerar que el fármaco producía un “beneficio clínico significativo” nada tienen que ver con la “significación estadística”. Entre abril de 2014 y febrero de 2016 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó 47 antineoplásicos; un estudio publicado en una revista especializada<sup>(5)</sup> puso al descubierto que solo nueve (19%) cumplían con esos estándares.<sup>(5)</sup>

### **Condiciones óptimas de generalización**

Los resultados de una investigación clínica con estrictos criterios de selección de la muestra que la constituyó, si de una investigación seria se trata, no pueden generalizarse a la ligera en pacientes que escapan del ámbito de esos criterios. En aras de preservar la integridad de los pacientes la generalización de resultados se hace mediante estudios diseñados al efecto.<sup>(3)</sup>

### **Sesgo de selección**

El sesgo de selección es un error sistemático con un sentido definido y predecible que no depende del azar, sino de una causa definida. Su presencia provoca la falta de validez/exactitud interna del estudio, por lo que sus conclusiones son erróneas.

Rofecoxib es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo que fue retirado del mercado por razones de seguridad. Fue comercializado por Merck & Company para tratar osteoartritis, condiciones de dolor y dismenorrea, y fue aprobado por la FDA en 1999 y comercializado bajo los nombres Vioxx, Ceoxx y Cecoxx. Ganó una amplia aceptación entre los médicos que trataban a pacientes con artritis y otras enfermedades crónicas o causantes de episodios de dolor agudo. Alrededor de 80 millones de personas fueron tratadas con Rofecoxib en algún momento. En 2004 Merck & Company lo retiró tras aparecer evidencia científica de aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular en algunos estudios. Entre 89 000 y 139 000 estadounidenses podrían haber fallecido o tenido trastornos cardíacos por concepto del fármaco. Rofecoxib llegó a ser uno de los fármacos más usados y fue retirado del mercado. En 2003 los ingresos de ventas de Merck fueron de 2 500 millones de dólares por Vioxx.<sup>(3)</sup>

La supuesta gran ventaja del medicamento era que permitía tratar el dolor de enfermedades crónicas sin propiciar úlceras gástricas sintomáticas ni hemorragias gastrointestinales. La vicepresidenta de investigación clínica de Merck & Company y firmante de los estudios clínicos que se le realizaron al fármaco había propuesto en un documento interno de la empresa en 1997 que del ensayo clínico que planeaban realizar se excluyese a las personas con problemas cardiovasculares previos “para que las diferencias de complicaciones entre los que tomaran Vioxx® y los que recibiesen un analgésico clásico no fuesen evidentes”. Es decir, Merck no solo conocía con anterioridad la posible toxicidad miocárdica, sino que planificó un sesgo en la selección para que la complicación no se manifestara en el ensayo.<sup>(3)</sup>

### **Trascendencia del tamaño muestral**

La información disponible para determinar con precisión un tamaño muestral correcto es a menudo inexistente o, como mínimo, mucho menor que la necesaria. Un criterio sólido establecido entre instancias evaluadoras, como los Comités de Ética, plantean que la muestra es "insuficiente", pero en realidad, sea cual sea el tamaño muestral, si se trata de un estudio serio y conducido con rigor el resultado siempre es útil. Tal vez en función del tamaño de la muestra unos estudios sean más trascendentes que otros, pero todos hacen una contribución al desarrollo científico.<sup>(3)</sup>

### **Funcionamiento nacional**

Los estados tienen la responsabilidad de velar por la protección de los participantes en ensayos clínicos. La comunidad internacional ha aprobado códigos de ética y declaraciones que incluyen principios para proteger a los participantes en una investigación clínica. Junto con las de Brasil y la India, la industria biotecnológica cubana es considerada una de las tres grandes de los países del sur. Para lograr este resultado ha sido necesaria la implementación de un extenso sistema regulatorio, realizar investigaciones clínicas con estándares de buenas prácticas clínicas y llevar a Cuba a condiciones de competir en cuanto a la calidad y la fiabilidad de los resultados.<sup>(2,6)</sup>

El Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) es la autoridad competente encargada de evaluar y autorizar el inicio de cada uno de los ensayos clínicos que se planifiquen o propongan durante la estrategia de evaluación clínica en el desarrollo de un producto en investigación. Como autoridad reguladora del país garantiza la seguridad, la protección, los derechos y los beneficios de los sujetos incluidos en cualquiera de las etapas de la investigación en las que participan y teniendo en cuenta la Declaración de Helsinki. Así mismo, se garantiza que cada sitio en el que se efectúe una investigación clínica cumpla con los parámetros establecidos por las Buenas Prácticas Clínicas y el Programa de Inspecciones a Ensayos Clínicos, las regulaciones y normas técnicas vigentes.<sup>(2,6)</sup>

En 1991 se fundó el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos de Cuba (CENCEC), con la misión de controlar todos los ensayos clínicos que se realicen en el país, así como de diseñar y de conducir los contratados al CENCEC, de productos médicos farmacéuticos, biotecnológicos y cualquier otra tecnología sanitaria, y asegurar el rigor necesario, su transparencia y el cumplimiento de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas, para lo que desarrollan programas de perfeccionamiento de postgrado en investigación clínica para los recursos humanos del Sistema Nacional de Salud.<sup>(6-10)</sup>

En la Provincia de Villa Clara se creó, en el año 1992, el Subcentro Provincial de Ensayos Clínicos que se destaca por la profesionalidad en el trabajo y los resultados alcanzados.<sup>(8)</sup> La creación en el año 2007 de la Cátedra Multidisciplinaria de Ensayos Clínicos, adscrita en sus inicios al Vicerrectorado de Investigaciones, y luego a la Dirección de Ciencia y Técnica de la Universidad Médica, marcó un hito en el desarrollo de la actividad en la provincia.<sup>(9)</sup>

La introducción en 2005 de la figura del Coordinador de Investigación Clínica (CIC) como miembro del equipo de investigación en los centros asistenciales representó un punto de inflexión en la calidad y la fiabilidad de la investigación. El CIC es un profesional capacitado y cualificado, con la necesaria competencia tanto en investigación clínica como científica, en el que el investigador principal podrá delegar las funciones de coordinación con los distintos servicios colaboradores, monitores y promotores y la interacción con los pacientes y la gestión de datos y muestras del ensayo clínico, para garantizar, de esta forma, el cumplimiento del protocolo y las buenas prácticas clínicas, y velar por la seguridad del paciente y la calidad de la investigación. Esta tarea, en centros asistenciales en los que se realizan investigaciones clínicas en disímiles especialidades médicas, constituye un reto de conocimiento científico, organización y desempeño.

Varias cualidades intangibles relacionadas con la investigación clínica son únicas para el país y la Provincia de Villa Clara y, felizmente, el Hospital Clínico Quirúrgico Universitario "Arnaldo Millán Castro" se mantiene a la vanguardia en este grupo. En primer lugar, las relaciones médico-paciente son muy fuertes, la mayoría de los pacientes están invitados a participar en los ensayos por sus propios médicos y no son reclutados a través de anuncios (esto último no es siempre negativo). En segundo lugar, la motivación y la apertura del personal de investigación es una característica notable de los muchos sitios en los que realizan un número limitado de estudios, a menudo con los jóvenes y el personal en formación. Incluso con los investigadores, la alta motivación es una característica muy importante para superar los problemas relacionados con la infraestructura y los convenios establecidos;<sup>(7)</sup> no obstante, siempre en el pensamiento revolucionario de la mejora continua existen áreas de trabajo en las que debe aumentarse el empuje que ha caracterizado a la investigación clínica en estos años.

- Se requiere mejorar las condiciones para que en el país se pueda desarrollar todo el proceso que va desde la investigación básica, los estudios preclínicos y los estudios clínicos hasta la producción
- Se debe obtener una estandarización y una certificación de los centros de investigación y propugnar por centros de excelencia
- Elaborar propuestas que surjan de necesidades reales del sector social y económico en sociedad con el sector académico para mejorar la racionalización en términos de inversión
- El apoyo de todo el grupo médico nacional, en dependencia de la especialidad clínica que se trate, para el aporte de pacientes para los estudios
- Sería interesante la unificación del sistema en el que se manejan las historias clínicas de los pacientes, y la propia historia clínica por si misma, mediante la informatización, no solo con fines de investigación, sino que también ahorraría grandes costos en el sistema de salud en cuanto a antecedentes y apoyos diagnósticos realizados en general y para evitar en muchas circunstancias repetirlos.

Cabe resaltar la importancia de la investigación en el desarrollo de medicamentos innovadores y su repercusión en la gestión sanitaria y clínica: el conocimiento

debe ser el objetivo fundamental de la investigación, contemplada como elemento de estímulo para los profesionales, y de prestigio para los centros. La atención sanitaria y la investigación biomédica constituyen demandas sociales prioritarias.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernando Gatti C. La talidomida y su tragedia. *Med Cutan Iber Lat Am* [Internet]. 2018 [citado 17 Oct 2019]; 46(3): 233-235. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2018/mc183r.pdf>
2. Ministerio de Salud Pública. Resolución Ministerial No. 435. Reglamento de los ensayos clínicos en Cuba. 04 de Octubre de 2017. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2017. Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/cencec/files/2017/12/Resoluci%c3%b3n-435-del-MINSAP-Reglamento-de-los-Ensayos-CI%c3%adnicos-en-Cuba.pdf>
3. Ugalde A, Homedes N. Cuatro palabras sobre ensayos clínicos: ciencia/negocio, riesgo/beneficio. *Salud Colectiva* [Internet]. 2011 May-Ago [citado 17 Oct 2019]; 7(2): 135-48. Disponible en: <http://revistas.unla.edu.ar/saludcolectiva/article/view/369/388>
4. Silva Aycaguer LC. Errores metodológicos frecuentes en la investigación clínica. *Med Intensiva* [Internet]. 2018 Dec [citado 17 Oct 2019]; 42(9): 541-6. Disponible en: <https://www.medintensiva.org/es-errores-metodologicos-frecuentes-investigacion-clinica-articulo-resumen-S0210569118300123>
5. Kumar H, Fojo T, Mailankody S. An appraisal meaningful outcomes guidelines for oncology clinical trials. *JAMA Oncol* [Internet]. 2016 Sep [citado 17 Oct 2019]; 2(9): 1238-40. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2527371>
6. Gorry C. El ABC de los ensayos clínicos en Cuba. *MEDICC Review* [Internet]. 2016 May-Ago [citado 17 Oct 2019]; 18(3): 9-14. Disponible en: [https://mediccreview.org/wp-content/uploads/2018/05/mr\\_546\\_es-ABC-ensayos.pdf](https://mediccreview.org/wp-content/uploads/2018/05/mr_546_es-ABC-ensayos.pdf)
7. Molina de Salazar DI, Giraldo Manizales GC. Impacto de la investigación clínica en el desarrollo de un país. *Acta Med Colomb* [Internet]. 2012 Oct-Nov [citado 17 Oct 2019]; 37(4): 215-9. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v37n4/v37n4a09.pdf>
8. Rodríguez Rivas M, Méndez Triana R, Marrero Toledo R, Arbolález Estrada M. Ensayos clínicos controlados, una actividad en ascenso en la Provincia de Villa Clara. *Acta Médica del Centro* [Internet]. 2016 [citado 17 Oct 2019]; 10(4): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/757/1000>
9. Rodríguez Rivas M, Méndez Triana R, Ríos Cabrera MM, Marrero Toledo R, Arbolález Estrada M, Sánchez Freire P. La Cátedra Multidisciplinaria de Ensayos Clínicos a diez años de su creación, en Villa Clara. *Edumecentro* [Internet]. 2019 Ene-Mar [citado 17 Oct 2019]; 11(1): 58-72. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2077-28742019000100058&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2077-28742019000100058&lng=es&nrm=iso)
10. Alonso Carbonell L, García Milián AJ, López Puig P. La perspectiva del paciente del ensayo clínico. *Rev Cubana Salud Pública* [Internet]. 2017 Jul-Sep [citado 17 Oct 2019]; 43(3): 1-23. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662017000300006](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662017000300006)

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Recibido: 14-1-2020

Aprobado: 12-2-2020

**María Margarita Ríos Cabrera.** Hospital Clínico Quirúrgico Universitario "Arnaldo Milián Castro". Avenida Arnaldo Milián Castro No. 5 e/ Avenida 26 de julio (Doble Vía) y Circunvalación. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)42270000  
[mariamrc@infomed.sld.cu](mailto:mariamrc@infomed.sld.cu)  
<https://orcid.org/0000-0002-0259-3730>