

Facultad de Ciencias Médicas de Sagua La Grande.

Asignatura: Farmacología General.

Profesor que imparte la asignatura:

Dra. Yaquelin Martínez Chávez. Profesor asistente.

Dra. Yaima García Milera. Profesor asistente.

Correo electrónico: yaquelinmc@infomed.sld.cu

yaimagm@infomed.sld.cu

Tema 3: Ensayos clínicos. Pilares de los ensayos clínicos. Buenas prácticas clínicas. Tipos de ensayos clínicos. Características principales de las fases del ensayo clínico.

Concepto de ensayos clínicos

Según ICH 1996 “ cualquier investigación en sujetos humanos dirigida a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto (en investigación), y/o identificar cualquier reacción adversa al producto (en investigación), y/o a estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un producto(s) en investigación con el objeto de determinar su seguridad y/o eficacia”.

Pilares de los ensayos clínicos

- Objetividad de la observación
- Comparación concurrente
- Asignación aleatoria de los tratamientos
- Enmascaramiento

Objetividad de la observación: Existen evidencias de sesgos (error sistemático que se introduce en la investigación) que pueden ser introducidos por la subjetividad del paciente o el médico, al emitir algún juicio sobre la variable principal de respuesta que se está utilizando para evaluar la eficacia de un tratamiento que está sometido a un ensayo. Un principio básico de la investigación científica es la utilización de métodos objetivos y reproducibles, destinados a medir una variable de respuesta lo más objetiva o “dura” posible.

Variable dura: es aquella que es sensible es decir que permite detectar pequeños cambios en la condición patológica estudiada. Permite que diferentes mediciones hechas por el mismo observador en circunstancias iguales proporcione resultados parecidos. Según Laporte son las variables más reproducibles de un sujeto a otro y de un observador a otro. Mientras que las blandas son las más difícilmente reproducibles, porque están sometidas a variabilidad de percepción. Ej: La variable “dolor anginoso” es más blanda que la variable ECG sugestivo de isquemia miocárdica esta a su vez es más blanda que “diagnostico positivo de infarto agudo de miocardio”.

Comparación concurrente: La finalidad de una intervención es dilucidar cuan eficaz es un medicamento, el diseño óptimo es aquel donde se comparan en idénticas condiciones 2 grupos, uno con el medicamento en estudio y el otro con el control al que habitualmente se le denomina grupo control (grupo de paciente designado o seleccionado para compararlo con los demás grupos de estudio que puede recibir un tto activo o un placebo)

Elemento que justifican la necesidad de un grupo control

- Efecto Hawthorne: Es la tendencia de los pacientes evaluados de dar una respuesta acorde con lo que ellos esperan (o con lo de ellos esperan) y no con lo que realmente está sucediendo.
- Efecto placebo: Cambio en el estado del paciente que está causalmente conectado con el conocimiento (o la conciencia) personal que posee de encontrarse en una determinada situación clínica. Los pacientes creen tener mejoría.
- Regresión a la media: Pacientes seleccionados presentan valores extremos.

Tipos de control

- Controles históricos
- Comparación con estudios reportados en la literatura
- Paciente su propio control
- **Control concurrente**

Concepto de placebo: El término placebo deriva del latín y significa complaceré. Puede definirse como un preparado sin sustancias farmacológicamente activas, pero de idéntica apariencia y otras características organolépticas que el preparado de experimentación, utilizado para tratar a los sujetos controles con el fin de enmascarar los tratamientos.

El uso del placebo facilita el enmascaramiento del ensayo clínico. Lo que evita la introducción de sesgos en el seguimiento y la evaluación de los grupos de comparación.

Asignación aleatoria a los tratamientos :es una medida que da lugar a una distribución equilibrada de los factores de confusión conocidos y no conocidos ,asegura que los grupos incluidos en el ensayo sean comparables en todas las características ,excepto en la intervención recibida. Además las preferencias subjetivas de los médicos o de los pacientes, pueden quedar neutralizadas.

Tipos de aleatorización:

- Simple
- Por bloque
- Estratificada

Buenas prácticas clínicas

Son el conjunto de normas para diseño, dirección, cumplimiento, monitorización, auditoría, registro, análisis e información de ensayos clínicos, que aseguran que los datos obtenidos son correctos y creíbles, así como protegen los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del ensayo.

Existen 2 elementos fundamentales de las BPC, por supuesto no los únicos, que son expresión de garantía de la seguridad de los sujetos participantes en los ensayos clínicos el Comité de Ética y Revisión y el consentimiento informado.

Comité de Ética y Revisión. Es un cuerpo independiente (un consejo de revisión, regional, nacional o supranacional) constituido por profesionales científicos/médicos y miembros no científicos/no médicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos humanos implicados en un ensayo clínico.

Consentimiento informado. Es el proceso por el cual un sujeto confirma voluntariamente su disposición de participar en un ensayo determinado, después de haber sido informado de todos los aspectos del ensayo que son relevantes para la decisión del sujeto. El consentimiento estará documentado de manera impresa por medio de un formulario que deberá ser firmado y fechado por el sujeto y el médico.

TIPOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

En dependencia del producto de investigación o tecnología sanitaria que se vaya a evaluar, podrán agruparse en ensayos clínicos con:

1. Medicamentos.
2. Fitofármacos, terapia tradicional o alternativa.
3. Inmunoterapia.
4. Procederes quirúrgicos.
5. Otros procederes (radioterapia, prótesis, etc.).
6. Recomendaciones médicas.
7. Manejos de pacientes.
8. Equipos médicos.
9. Diagnosticadores.

Los ensayos clínicos, además de la clasificación anterior, pueden ser clasificados en dependencia de diferentes factores como:

1. Fases del desarrollo clínico del producto.
2. Centros participantes.(monocéntrico y multicéntricos)
3. Grado de enmascaramiento.
4. Tipo de diseño.
5. Tipo de objetivo general que persiga.
6. Propósito o fin por el que se realiza el ensayo.

Centros participantes:

Monocéntricos. Son ensayos que, como su nombre indica, se realizan en un solo centro asistencial o de investigación. Estos estudios tienen lugar casi siempre en

fases tempranas (I o IIa) fundamentalmente, aunque en las fases tardías (IIb o III) pudieran realizarse cuando el tamaño de la muestra (n) es pequeño.

Multicéntricos. Son estudios en los que se requiere un número elevado de pacientes y participan varios hospitales u otros centros de salud, con el objetivo de acelerar el ritmo de inclusión de pacientes al ensayo. Todos los investigadores participantes utilizan el mismo protocolo, el cual fue estandarizado previamente en una reunión para la unificación.

Grado de enmascaramiento. De acuerdo con este aspecto, los ensayos pueden dividirse en 5 grupos: abierto, a simple ciego, a doble ciego, a triple ciego y a ciego por terceros.

- **Abiertos.** Todos los participantes del ensayo (pacientes, investigadores y otros evaluadores) conocen el tratamiento que se administra a cada paciente.
- **Ensayos a simple ciego.** La técnica se refiere a que una de las partes involucradas, habitualmente los pacientes que participan en el estudio, desconoce el tratamiento que corresponde a cada paciente.
- **Ensayos a doble ciego.** Es aquella técnica de investigación en la que tanto los pacientes como los investigadores de un estudio desconocen el tratamiento que corresponde a cada individuo.
- **A triple ciego.** Es el ensayo donde el paciente, el investigador y el analista de los datos no conocen el tratamiento que fue asignado a cada paciente.
- **Evaluación a ciegas por terceros.** En cualquier tipo de ensayo, especialmente cuando las circunstancias no permiten enmascarar los tratamientos, se puede recurrir a la técnica de evaluación a ciegas por terceros

Fases del desarrollo clínico del producto.

Fases	Objetivos	Sujetos	Diseño	Duración
I	Tolerancia	Voluntarios sanos n = 30-100	Abiertos, simple o a doble ciego	9-18 meses
II	Eficacia y seguridad	Pacientes: n = 100-400	Aleatorizados, Doble ciego, controlados Criterios de inclusión/exclusión estrictos	1-3 años

III	Beneficio /riesgo	n = 10003000	Aleatorizados, Doble ciego, controlados Criterios de inclusión/exclusión menos estrictos	2-4 años fase a 1-3 años fase b
IV	Farmacovigilancia (efectividad)	n>5000	Aleatorizados, Doble ciego, controlados	El tiempo que el fármaco este en el mercado

Bibliografía:

Básica:

Farmacología general Morón y Levy Cap.5 pág. 44-54.

Complementaria:

Bases farmacológicas de la terapéutica Goodman - Gilman Cap.1

Farmacología humana Flórez Cap. 11 pág.193-202