



## REVISIÓN INTEGRAL DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS: IMPACTOS EN LA FARMACOLOGÍA CUBANA.

Durán Cruz Julio Antonio<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias Médicas de Holguín "Mariana Grajales Coello"/Especialista de Primer Grado en Farmacología. Profesor Asistente, Holguín, Cuba, ORCID: 0000-0001-7679-0115/ E-mail: julioantoniodurancruz@gmail.com

## RESUMEN:

Se realizó una revisión de 20 bibliografías, con el objetivo de caracterizar los Ensayos Clínicos y el impacto de los mismos en la Farmacología Cubana. La Farmacología Clínica se encarga del estudio de las características, propiedades y acciones de los fármacos, a partir de la experimentación en seres humanos con los denominados: Ensayos Clínicos. Estos constituyen una evaluación experimental de un producto, sustancia, medicamento, técnica diagnóstica o terapéutica, que en su aplicación a seres humanos, pretende valorar su eficacia y seguridad. Están regidos por cuatro etapas: Planificación, Ejecución, Seguimiento y Farmacovigilancia; bajo el cumplimiento de cuatro pilares fundamentales: Observación concurrente, Objetividad de la Observación, Asignación aleatoria de los tratamientos y Enmascaramiento. Pueden clasificarse de manera diversa: Según finalidad, Relación con el investigador y centros hospitalarios, Metodología, Procedimiento seguido para la asignación del tratamiento y según Producto de investigación o tecnología sanitaria a evaluar. Entre los productos más relevantes estudiados en nuestro país en los últimos años tenemos: Surfacén, Epocim, Leukocim, Heberpro-P, Hr3 o Nimotuzumab, Preparado vacunal EGF, Jusvinza y NeuroEPO. Todo este proceso se desarrolla teniendo en cuenta las Guías de las Buenas Prácticas Clínicas, bajo la supervisión de los Comités de Revisión y Ética.

Palabras clave: farmacología, ensayo clínico, "experimentación farmacológica en humanos".



## INTRODUCCIÓN

La Farmacología es la rama de las Ciencias Médicas que demuestra científicamente que una sustancia tiene actividad farmacológica y que posee efectos indeseables aceptables para el ser humano, a partir del estudio de las diferentes acciones y propiedades de las drogas o fármacos en el hombre. Dentro de algunas de sus clasificaciones se destaca la de Farmacología Preclínica y Farmacología Clínica, siendo esta última la base sobre la cual se desarrolla la experimentación farmacológica en los seres humanos.<sup>[1]</sup>

El Ensayo Clínico (EC), constituye una evaluación experimental de un producto, sustancia, medicamento, técnica diagnóstica o terapéutica, que en su aplicación a seres humanos, pretende valorar su eficacia y seguridad. El Ensayo Clínico Controlado (ECC) es cualquier investigación en seres humanos, dirigida a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos, etc., de un producto en investigación, y/o identificar cualquier reacción adversa al mismo, ocupándose además de los procesos farmacocinéticos de este, determinando así, con todos estos elementos, su eficacia y seguridad.<sup>[2]</sup>

El primer ECC fue planeado por James Lind, cirujano de la marina británica, en 1747, donde abordo de una embarcación, planteó averiguar el tratamiento del Escorbuto. En 1931 aparece el término por primera vez en la revista británica Lancet y en 1946, se desarrolla el primer ECC por Austin Hill (Padre del Ensayo Clínico Moderno), a partir del estudio de la eficacia de la Estreptomicina en el tratamiento de la Tuberculosis. En 1950 surge la técnica de Enmascaramiento (Simple Ciega y Doble Ciegas), en pacientes con Angina, sometidos a un ECC, precedido en 1923, por la introducción por Fisher, del concepto de aleatorización en una investigación agraria.<sup>[3]</sup>

Las primeras investigaciones médicas en Cuba se realizaron en La Habana por el Dr. Tomás Romay Chacón, en el año 1804. Sus trabajos fueron réplicas de estudios anteriores en otros países, con el objetivo de probar la efectividad de la vacuna contra la

viruela. A partir de 1879, el Dr. Carlos J. Finlay realiza investigaciones, con el objetivo de demostrar su entonces hipótesis de que la picadura de la hembra del mosquito, clasificado actualmente como *Aedes aegypti*, era la responsable de la transmisión de la fiebre amarilla. <sup>[4]</sup>

En 1989 se creó, mediante una Resolución Ministerial, el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, autoridad competente para la autorización del registro de medicamentos de uso humano, nacionales y extranjeros para toda Cuba, que ya en estos momentos tiene también entre sus funciones el registro de equipos y dispositivos médicos. Simultáneamente a la reestructuración del marco regulatorio, se creó la infraestructura de evaluación de productos médico-farmacéuticos y biotecnológicos priorizados para el desarrollo: Química farmacéutica, Preclínica toxicológica y farmacológica. <sup>[5-6]</sup>

A fines de 1991 se creó una organización para el diseño y conducción de los ensayos clínicos, concebida como centro nacional y red de coordinación: el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC). A la par de la creación de estos centros se establecieron las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) y se crearon los primeros Comités de Revisión y Ética. Estas normas se reelaboraron en 1995 y en 1999 se armonizaron con las de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH), fueron publicadas en el 2000, incluyendo un acápite especial sobre los Comité de Ética. <sup>[7]</sup>

Con la presente investigación nos hemos trazado como objetivo general: caracterizar los Ensayos Clínicos y el impacto de los mismos en la Farmacología Cubana, lo cual será posible a partir de los siguientes objetivos específicos: Realizar un análisis epistemológico sobre los referentes teóricos de los Ensayos Clínicos y sus características y Valorar el desarrollo e influencia de los mismos en nuestro Sistema de Salud.



## DESARROLLO:

### I. CLASIFICACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS:

El desarrollo de nuevos fármacos está regido por cuatro *etapas* fundamentales: Planificación, Ejecución, Seguimiento y Farmacovigilancia, durante esta última ya está generalizado el uso de la sustancia y se valoran los efectos agudos o crónicos de la misma sobre la población o subgrupos poblacionales.<sup>[8]</sup>

Los EC pueden *clasificarse* de manera diversa, siendo quizás la clasificación más conocida aquella que diferencia los distintos tipos de ensayos según:

#### A. Finalidad o Fase de desarrollo clínico del producto

<u>Fases</u>	<u>Objetivos</u>	<u>Sujetos</u>	<u>Duración</u>
<b>I</b>	Seguridad, Farmacocinética y Farmacodinámica.	Sanos 30-100	8-9 meses
<b>Ila</b>	Efecto terapéutico. Continuar con estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos.	Pa cientes 100-300	1-2 años
<b>Ilb</b>	Exploración de la Eficacia. Indicaciones, búsqueda de dosis, Mecanismo de acción, farmacocinética y seguridad a dosis múltiples.	Pa cientes 100-400	1-3 años
<b>III</b>	Confirmación de la eficacia. Indicaciones, Dosis y pautas de tratamiento, Seguridad a largo plazo, Interacciones, Farmacocinética clínica y biodisponibilidad. Formulación definitiva. Cuantificación de RAM. Valoración R-B	Pa cientes 1000-30000	2-4 años
<b>IV</b>	Nuevas indicaciones, nuevas formulaciones o vías de administración. Efectividad y seguridad en grupos especiales así como en condiciones reales de la práctica clínica. Estudios de farmacovigilancia y farmacoepidemiología	Pacientes >5000	Mientras esté en el mercado

Según Investigador y Centros que intervienen:

*Estudios unicéntricos:* Son aquellos estudios realizados por un solo investigador o equipo investigador, en un centro hospitalario o en centros dependientes o tutelados del mismo (extrahospitalarios). Son rápidos y fáciles de realizar, pero en contrapartida, tienen el inconveniente de que al realizarse con un número pequeño de pacientes será muy difícil el demostrar posibles diferencias entre tratamientos. *Estudios multicéntricos:* Son aquellos que utilizan un protocolo común y único para varios investigadores o equipos de investigadores distintos con evaluación de los resultados independientes o globalizados. Generalmente existe un centro coordinador que se encarga del procesamiento de todos los datos y del análisis de los resultados. <sup>[9]</sup>

#### *B. Según su metodología:*

*Estudios no controlados:* Se consideran ensayos no controlados aquellos que no comportan una comparación con un grupo control o grupo testigo. Se entiende por “grupo control” aquel conjunto de pacientes que recibe un tratamiento estándar, bien sea: placebo, fármaco ya conocido o simplemente, ninguna intervención, pero que en ningún caso recibe el fármaco en investigación. *Estudios controlados:* Se consideran ensayos controlados todos aquellos que comportan una comparación estadísticamente válida entre los resultados obtenidos en un grupo tratado con la sustancia en experimentación y otro grupo control o testigo.

Dentro de los estudios controlados hay que distinguir: Estudios ABIERTOS o no ciegos: tanto el sujeto como el investigador conocen a qué tipo de tratamiento o intervención médica ha sido asignado, Estudios SIMPLE CIEGO: el sujeto desconoce el grupo de tratamiento a que ha sido asignado, Estudios DOBLE CIEGO: tanto el sujeto como el investigador desconocen la asignación a los grupos de tratamiento y Estudios TRIPLE CIEGO: ni el investigador, ni el paciente, ni el evaluador conocen la intervención que se está realizando. <sup>[10]</sup>

#### *C. Según Asignación del tratamiento:*

*Ensayos clínicos randomizados:* Son aquellos en los que el paciente es asignado a un grupo u otro de tratamiento siguiendo un método de randomización preestablecido: lista de randomización, randomización estratificada, etc. Se utilizan para probar la



eficacia de innovaciones terapéuticas siempre y cuando el tipo de fármaco o patología que estamos valorando lo permita. *Ensayos Clínicos no randomizados: Son aquellos estudios en los que los pacientes son asignados a uno u otro tratamiento, bien sea siguiendo un método de asignación sistemática predeterminada o el juicio del investigador o del paciente.* <sup>[11]</sup>

#### *D. Según Diseño del estudio:*

En este sentido se destacan los Estudios comparativos o paralelos, Estudios cruzados, Estudios “within patients”, Diseño cruzado en dos etapas, Diseño cruzado en varias etapas, Diseño en parejas o Matched pairs, Estudios con fármacos de referencia, Estudios controlados por placebo, Diseño con criterios de inclusión-exclusión estrictos y menos estrictos, entre otros.

Otra clasificación ofrecida por varios autores para los ECC es atendiendo al *producto de investigación o tecnología sanitaria* que se vaya a evaluar, pudiendo agruparse en Ensayos Clínicos con: Medicamentos, Fitofármacos, Terapia tradicional o alternativa, Inmunoterapia, Procederes Quirúrgicos, Otros procederes (radioterapia, prótesis, etc.), Recomendaciones Médicas, Manejos de pacientes, Equipos médicos y Diagnosticadores. <sup>[12]</sup>

## II. IMPACTO EN CUBA DEL DESARROLLO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS:

La provincia de Cienfuegos forma parte de la Red Nacional de Ensayos Clínicos desde sus inicios en la década de los 90, el principal sitio clínico es el Hospital Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Entre los Ensayos que se han realizado son con productos como: Surfacén en distrés respiratorio en el servicio de neonatología, supositorios de estreptoquinasa en trombosis hemorroidales, Epocim en anemia en pacientes con insuficiencia renal y anemia posterior a la quimioterapia, Leukocim en pacientes con neutropenias por quimioterapia y Heberpro-P en pacientes con pie diabético.

Entre los productos más importantes en estudio actualmente se encuentran el Hr3 o Nimotuzumab, utilizado en la mayoría de las localizaciones anatómicas con

proliferación de células neoplásicas, este producto está registrado en Cuba para tumores avanzados de cabeza y cuello, tumores astrocíticos de alto grado de malignidad y tumores avanzados de esófago, así como el preparado vacunal Cimavax-EGF de amplio empleo en el cáncer de pulmón de células no pequeñas.<sup>[13]</sup>

En Holguín se están desarrollando Ensayos Clínicos sobre los usos del NeuroEPO en pacientes adultos con Ataxia Espinocerebelosa T.2 y en pacientes con Alzheimer. Hospitales provinciales como el Vladimir Ilich Lenin y CQ Lucía Iñiguez Landín contribuyen al desarrollo actual de diferentes EC, así como también el Hospital Psiquiátrico, Hospital Militar y áreas de salud del municipio cabecera como Máximo Gómez y Mario Gutiérrez.<sup>[14]</sup>

### III. ASPECTOS METODOLÓGICOS Y BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS:

Los ensayos clínicos deben realizarse bajo 4 PILARES FUNDAMENTALES: *Objetividad de la observación* (busca sensibilizar la variable objeto de estudio haciéndola lo más dura posible), *Comparación concurrente* (entre otros elementos de interés se apoya en los conocidos “efectos placebo y efecto nocebo”, evadiendo la subjetividad del sujeto en investigación para evitar sesgos. Otros dos son la *Asignación aleatoria de los tratamientos* y el *Enmascaramiento* a los cuales nos hemos referidos antes.<sup>[15-16]</sup>

Las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) son una serie de medidas de carácter administrativo que deben ser observadas para que el informe de un ensayo clínico sea aceptado por las autoridades sanitarias como demostración substancial de la seguridad y eficacia de un nuevo medicamento. Su seguimiento en el diseño, realización y comunicación del ensayo clínico pretende asegurar que los datos son fiables y que se protegen los derechos, la integridad y la confidencialidad de los sujetos.<sup>[17]</sup>

*Exigencias básicas de buena práctica clínica:* Información básica, Protocolo y formulario de registro de casos, Investigador y monitor adecuados, Aprobación por Comité Ético y consentimiento informado, Instalaciones clínicas adecuadas, Monitorización correcta, Registro de muestras, Documentación del curso del ensayo, Comprobación de los datos



clínicos y Procedimientos Normalizados de Trabajo. <sup>[18]</sup>

#### IV. IMPORTANCIA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS:

Los ensayos clínicos poseen una gran importancia como paradigmas de la investigación clínica, ya que constituyen el medio objetivo para sustentar el uso óptimo de los fármacos, y la eficacia y seguridad de las intervenciones terapéuticas; proporcionan innumerables beneficios para una asistencia médica de excelencia; permiten conocer el perfil cinético y los efectos farmacológicos; establecer la eficacia terapéutica, profiláctica o diagnóstica, así como determinar la tolerabilidad, y el perfil de reacciones adversas; producen cambios en indicadores de salud; ofrecen una mayor supervivencia en pacientes con enfermedades como el cáncer; garantizan mejores estándares de diagnóstico, evaluación y tratamiento de enfermedades y aumentan la calidad de vida de la población al ofrecer alternativas terapéuticas novedosas. <sup>[19-20]</sup>

## CONCLUSIONES

Los Ensayos Clínicos constituyen una evaluación experimental de un producto, sustancia, medicamento, técnica diagnóstica o terapéutica, que en su aplicación a seres humanos, pretende valorar su eficacia y seguridad. Se desarrollan en cuatro etapas: Planificación, Ejecución, Seguimiento y Farmacovigilancia, bajo el cumplimiento de cuatro pilares fundamentales: Observación concurrente, Objetividad de la Observación, Asignación aleatoria de los tratamientos y Enmascaramiento. Pueden clasificarse de manera diversa: Según finalidad, Relación con el investigador y centros hospitalarios, Metodología, Procedimiento seguido para la asignación del tratamiento y según Producto de investigación o tecnología sanitaria a evaluar. Ejemplos de productos relevantes estudiados en nuestro país en los últimos años son: Surfacén, Epocim, Leukocim, Heberpro-P, Hr3 o Nimotuzumab, Preparado vacunal EGF, Jusvinza y NeuroEPO; proceso que se desarrolla teniendo en cuenta las Guías de las Buenas Prácticas Clínicas, bajo la supervisión de los Comités de Revisión y Ética. Como parte de su importancia representan el medio objetivo para sustentar el uso óptimo de los fármacos, y la eficacia y seguridad de las intervenciones terapéuticas.



## REFERENCIAS

1. Acheson D. Report of the Committee of Inquiry into the future development of the Public Health functions and Community Medicine. London: HMSO; 2020.
2. Jenicek M. Epidemiology, evidenced-based medicine, and evidence-based public health. J Epidemiol. 2015;7:187-97.
3. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. J Chronic Dis. 1967;20:637-48.
4. Sackett DL. The principles behind the tactics of performing therapeutic trials. How to Do Clinical Practice Research. 3rd edition. Lippincott: Williams and Wilkins; 2006.
5. Karanickolas PJ, Montori VM, Devereaux PJ, Schunemann H, Guyatt GH. A new "mechanistic-practical" framework for designing and interpreting randomized trials. J Clin Epidemiol. 2018;62(5):479-84.
6. Gozner M. The \$800 million pill: The truth behind the cost of new drugs. Berkeley: University of California Press; 2004.
7. Kassirer JP. On the take: How medicine's complicity with big business can endanger your health. Oxford: Oxford University Press; 2004.
8. Moynihan R, Cassels A. Selling sickness: How the world's biggest pharmaceutical companies are turning us all into patients. New York: Nation Books; 2005.
9. Thomson H, Hoskins R, Petticrew M, Ogilvie D, Craig N, Quinn T, et al. Evaluating the health effects of social interventions. BMJ. 2024;328:282-5.
10. Victora CG, Habicht JP, Bryce J. Evidence-based public health: moving beyond randomized trials. Am J Public Health. 2020;94:400-5.
11. Núñez Jover J. La ciencia y la tecnología como procesos sociales. Lo que la educación científica no debería olvidar [Internet]. La Habana: Editorial Félix Varela; 1999 [citado 22 Feb 2015]. Disponible en: <http://www.indernet/Provincias/hlg/documetos/textos/P S DE LA CIENCIA Y LA TECNOLOGIA/P S DE LA CIENCIA Y LA TECNOLOGIA.pdf>
12. Aúcar López J, Lajes Ugarte M. Enfoque de ciencia, tecnología y sociedad de la

Implantología dental en Camagüey. Rev Hum Med [revista en Internet]. 2014 [citado 2 Nov 2015];14(3):[aprox. 10p]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-81202014000300008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-81202014000300008&lng=es)

13. Calva-Mercado JJ. Estudios clínicos experimentales. Sal Púb Méx [revista en Internet]. 2020;42(4):[aprox. 8p]. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/spm/v42n4/2883.pdf>

14. Laporte JR. El ensayo clínico controlado. En: Laporte J, editores. Principios básicos de la investigación clínica. 2da. ed. Madrid: AstraZeneca; 2022: p. 27-54

15. Fors-López M, Costa-Castro N, Viada-González C, Pérez-Rodríguez O. Desde la investigación biomédica a la clínica: avances del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Revista de Ciencias Médicas de La Habana [revista en Internet]. 2014 [citado 25 Jun 2015];20(1):[aprox. 8p]. Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/191>

16. Hernández A. Fundamentos de los ensayos clínicos. En: Morón FG, Levy M, editores. Farmacología General. La Habana: ECIMED; 2022: p. 44-54

17. Armitage P. Bradford Hill and the randomized controlled trial. Pharmaceut Med. 1992;6:23-7

18. Solano R, Pamela S. Diseños de investigación clínica [Internet]. Chile: Facultad de Medicina Universidad de La Frontera; 2022[citado 2 Nov 2015]. Disponible en: <http://med.ufro.cl/Recursos/GISIII/linkeddocuments/diseños cuantitativos.pdf>

19. Alfonso G, Lorenzana-Jiménez M. Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos. Rev Fac Med UNAM. 2009;52(6):260-4

20. Fors López MM. Los ensayos clínicos y su contribución a la salud pública cubana. Rev Cubana Salud Pública. 2023;38(5):771-80