

CAPÍTULO 4

FASES DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

INTRODUCCIÓN

Las innovaciones terapéuticas en medicina se agrupan en tres grandes categorías: drogas y productos biológicos, dispositivos y procedimientos médico-quirúrgicos. Antes de que un invento pueda ponerse al servicio de los pacientes en la práctica clínica diaria, tiene que pasar por un proceso de evaluación y desarrollo durante el cual se somete a diferentes pruebas para determinar su seguridad y eficacia. El proceso varía dependiendo del tipo de innovación. En el caso de drogas y productos biológicos, este proceso está estrictamente regulado y requiere del cumplimiento de cinco fases bien definidas. En el caso de los dispositivos el proceso es más flexible y la participación de las agencias reguladoras depende de la naturaleza y riesgo asociado al dispositivo. El proceso de evaluación de los procedimientos médico-quirúrgicos es muy diferente al de las drogas y dispositivos y, en la mayoría de las ocasiones, escapa del marco regulatorio formal.

FASES DE LA INVESTIGACIÓN DE MEDICAMENTOS

El desarrollo de un nuevo medicamento es un proceso largo, laborioso y de un costo muy elevado. En general, de cada 10.000 compuestos sintetizados, solamente 1000 llegarán a la fase de investigación animal; apenas 10 iniciarán estudios en seres humanos y solamente uno de ellos llegará al mercado, para uso terapéutico. Este proceso tiene una duración aproximada de 12 años y un costo superior a los 300 millones de dólares.

El proceso de desarrollo de un medicamento se divide en cinco fases, cuyas características más importantes se destacan en el Cuadro 4-1.

Cuadro 4-1 FASES DEL DESARROLLO DE UN NUEVO MEDICAMENTO

Fase		Sujeto	Nº de Participantes	Objeto Principal
Experimental	Preclínica	Animales de Laboratorio	Variable	Toxicidad en animales teratogénesis, oncogénesis
Terapéutica Exploratoria	Fase I	Voluntarios Sanos	20 a 100	Seguridad, farmacocinética
	Fase II	Enfermos	300 a 1000	Eficacia, establecimiento de dosis y farmacodinamia
Terapéutica Confirmatoria	Fase III	Enfermos	1000 a 3000	Eficacia comparativa, confirmación de seguridad
	Fase IV	Enfermos	Más de 1000	Ampliar experiencia en eficacia y seguridad. Vigilancia Farmacológica. Mercadeo

FASE PRECLÍNICA:

Toda nueva molécula, ya sea sintética, de origen natural o recombinante, debe ser probada en animales antes de ser utilizada en seres humanos. En esta fase, se busca la información preliminar sobre la actividad farmacológica y la seguridad del producto. Más de un 90% de las sustancias que entran en esta fase, se eliminan porque no demuestran suficiente actividad farmacológica o porque son demasiado tóxicas para el uso en humanos. Aquellos productos que demuestran actividad farmacológica específica y un perfil de toxicidad aceptable, pasan a la siguiente fase. En los Estados Unidos, para poder pasar a la siguiente fase, la compañía farmacéutica que está desarrollando el producto debe presentar una aplicación, conocida como IND (Investigational New Drug) ante la FDA, en la cual solicita la autorización para iniciar la investigación en humanos. El documento de aplicación es muy extenso, con un promedio de 1.250 páginas, en las que se describe el plan de investigación, la naturaleza del compuesto, su formulación, metodología de identificación, información sobre estabilidad, métodos de manufactura, los métodos y resultados de los estudios preclínicos en animales, el plan para desarrollo de estudios clínicos y la identidad y calificaciones de los investigadores participantes. Si la información presentada satisface los requisitos de la FDA, este organismo autoriza a que se continúe con la siguiente fase y le asigna un código, conocido como "IND number", al nuevo medicamento.

FASE I - FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA:

Durante esta fase el producto se administra a seres humanos por primera vez. Para ello se escoge a sujetos sanos, voluntarios, generalmente del sexo masculino o a mujeres postmenopáusicas, a fin de evitar el riesgo de administrar el producto a una mujer embarazada. En esta fase participan grupos pequeños de sujetos, usualmente entre 20 y 80, aunque en algunos estudios el número puede ser hasta de 300 sujetos. La fase tiene como meta fundamental establecer la seguridad y tolerabilidad del producto en el sujeto sano. También busca establecer sus características farmacocinéticas (lo que el individuo le hace a la droga): su absorción, su distribución, su metabolismo y eliminación y sus características farmacodinámicas (lo que la droga le hace al individuo). De los productos que llegan a esta fase, un 70% pasa a la fase II. En esta categoría se incluye también a los estudios de bioequivalencia, en los que se comparan productos genéricos con los productos originales.

FASE II - EFICACIA Y DOSIS:

El objetivo fundamental de esta fase es determinar la eficacia y seguridad terapéutica, a corto plazo, del producto. Para lograrlo, se administra por primera vez a pacientes que sufren la enfermedad para la cual se está investigando el producto. En esta fase participan entre 300 y 1000 pacientes y comprende 2 etapas:

1. **Fase II-a:** son estudios cortos, generalmente menos de dos semanas, abiertos o comparados con placebo, en los que participan grupos pequeños de pacientes, y cuyo objetivo es evaluar la seguridad y la dosis óptima del producto. Esta es la fase en que se desecha el mayor número de nuevas moléculas durante la investigación en humanos. Cerca de un 50% de estas moléculas son descartadas por razones de eficacia, seguridad o falta de interés comercial.
2. **Fase II-b:** son estudios más prolongados y con números mayores de pacientes; por lo general son de diseño comparativo contra un agente activo, cuyo fin es demostrar la eficacia del producto.

FASE III - EFICACIA COMPARATIVA:

Esta es la fase más extensa del programa de desarrollo de un medicamento. En ella se busca establecer la eficacia comparativa del producto frente a diferentes agentes, de eficacia comprobada, disponibles en el mercado. Los estudios Fase III son comparativos, controlados, y en ellos participan de 1000 a 3000 pacientes. Sus resultados se consideran pivote para la aprobación final del producto. Al igual que la fase II, ésta se subdivide en 2 etapas:

1. **Fase IIIa:** Son los estudios que generan la información necesaria sobre la seguridad y eficacia comparativa del producto.
2. **Fase IIIb:** Son estudios complementarios que se realizan después de haber presentado la aplicación ante la FDA para la aprobación final del producto, pero antes de haber recibido esta aprobación. Se realizan con el fin de ampliar la información disponible para una indicación del producto o para satisfacer regulaciones locales.

El 80% de los productos que llegan a esta fase logran la aprobación de la FDA y se comercializan. Para lograr dicha aprobación la compañía patrocinadora debe presentar ante la FDA, un informe completo de todos los resultados obtenidos en los estudios de las fases preclínica y clínica. Esta aplicación, conocida como NDA (New drug application), consta de 100 volúmenes de información con unas 60.000 páginas cada uno y debe ser revisada en detalle por los personeros de la FDA, en un período que oscila entre 2.5 y 3 años. Si la información satisface los requisitos de la FDA, ésta otorga la autorización para que se inicie el proceso de mercadeo del producto. El proceso de registro de una droga varía según la legislación de cada país. En el caso de Europa y Japón, el proceso es muy similar al descrito anteriormente.

Estudios para nuevas indicaciones de productos ya aprobados requieren de un retroceso del producto a Fase II ó III, para demostrar su eficacia en la nueva indicación. De manera que un mismo producto puede estar, simultáneamente, en Fase IV para una indicación y en Fase II ó III para otra.

FASE IV - POST-COMERCIALIZACIÓN:

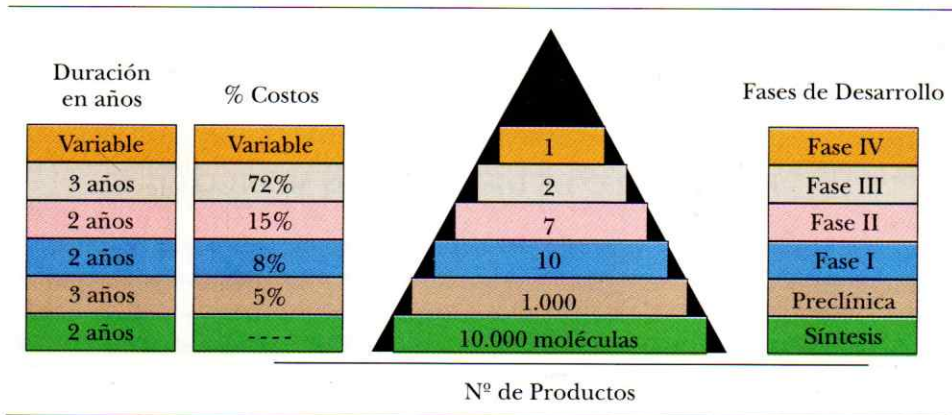
Son estudios a gran escala que se realizan después de haber obtenido la autorización de la FDA o de la autoridad regulatoria en cada país en particular para la comercialización del producto. Uno de sus objetivos principales es ampliar la información que se había obtenido en la Fase III, sobre reacciones adversas y eficacia del medicamento. Algunos de estos estudios son a largo plazo y buscan determinar el impacto del medicamento en la morbilidad y mortalidad. También se incluyen estudios para nuevas indicaciones en que se presume el producto pueda ser útil y estudios en grupos de pacientes que no fueron adecuadamente evaluados en las fases anteriores, como el caso de la población pediátrica. Estos últimos estrictamente hablando, son estudios de Fase III, de carácter terapéutico exploratorio. La Fase IV incluye una variedad de estudios para ampliar información sobre seguridad del producto y apoyar necesidades de mercadeo. Al igual que en las fases anteriores, estos deben cumplir con las normas de buena práctica clínica. El cuadro 4-2, resume los objetivos más frecuentes de estudios Fase IV.

Cuadro 4-2 OBJETIVOS DE LOS ESTUDIOS FASE IV

- Detectar la incidencia de reacciones adversas poco frecuentes o no esperadas.
- Determinar los efectos a largo plazo, de la administración del producto
- Evaluar el producto en poblaciones no estudiadas completamente en las fases de premercadeo
- Establecer posibles nuevos usos para el producto

No se deben considerar como de Fase IV los estudios de mercadeo, "estudios de siembra", estudios de promoción de ventas y algunos estudios de vigilancia farmacológica postmercadeo para detectar reacciones adversas, cuando el producto ya ha sido aprobado para determinada indicación. Estudios en estas categorías generalmente no requieren de aprobación por un comité ético científico, pues no son verdaderos ensayos clínicos en el sentido estricto del término, ya que no se está utilizando ningún producto experimental ni se está estudiando una nueva indicación, sino que se está aplicando una medida terapéutica considerada tratamiento estándar para esa patología. El cuadro 4-3 resume la duración, el porcentaje del costo y el número de moléculas que pasan a la siguiente fase, en el desarrollo de un producto farmacéutico.

Cuadro 4-3 HISTORIA NATURAL EN EL DESARROLLO DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO



FASES EN LA INVESTIGACIÓN DE VACUNAS

Las fases de la investigación de vacunas se clasifican de una manera diferente a la clasificación de medicamentos. El Cuadro 4-4 resume las características más importantes de cada una de sus tres fases.

Cuadro 4-4 FASES DE LA INVESTIGACIÓN DE VACUNAS		
Fase I	Fase II	Fase III
Primera aplicación de la vacuna en humanos	Evaluación de la efectividad de la vacuna: inmunogenicidad	Evaluación de la seguridad y eficacia en la prevención de la enfermedad
Menos de 100 voluntarios	200 a 500 voluntarios	Grandes poblaciones en estudios multicéntricos

Fuente. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Ginebra 1993.

En términos generales, los estudios Fase I de medicamentos y los estudios Fases I y II de vacunas, se consideran como investigación biomédica sin beneficios terapéuticos; sin embargo, existen excepciones a esta regla, cuando es éticamente justificable en estudios Fase I el uso de medicamentos altamente tóxicos como el caso de agentes quimioterapéuticos para el cáncer, en pacientes con cáncer en lugar de voluntarios sanos. De igual manera, es éticamente aceptable la participación de sujetos HIV positivos en estudios Fase II de vacunas para el SIDA.

DESARROLLO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

El vertiginoso desarrollo del conocimiento científico, de la física, las matemáticas y la ingeniería, contribuyó de manera muy importante a la invención de una gran cantidad de dispositivos médicos y quirúrgicos durante el Siglo XX. Se estima que existen unas 1700 clases de dispositivos médicos, que agrupan unos 50.000 productos diferentes. El grado de control regulatorio para la aprobación de estos dispositivos para uso en humanos varía de país a país, y se basa fundamentalmente en el riesgo inherente al dispositivo. El cuadro 4-5 resume las diferentes clases de dispositivos, según sus características.

Cuadro 4-5 CLASES DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

Clase	Características	% Dispositivos	Ejemplo
Clase I	No asociados a riesgo de lesión o enfermedad. No se utilizan para soporte vital	30	Bajalenguas
Clase II	Conllevan algún riesgo de causar lesión. No se utilizan para soporte vital	60	Equipo de Rayos X
Clase III	Conllevan riesgo importante de lesión. Equipos para soporte vital	10	Marcapasos

Los dispositivos pueden ser para uso diagnóstico o terapéutico; algunos de ellos nunca están en contacto directo con el paciente, otros en cambio se implantan de manera permanente.

En los Estados Unidos, los dispositivos de clase III requieren de una evaluación cuidadosa y la FDA utiliza una solicitud de aprobación similar a la que se usa para los nuevos medicamentos. Esta solicitud se conoce como IDE (Investigational Device Exemption) y usualmente es un documento de unas 150 páginas en que se describen los aspectos relevantes del dispositivo y el plan de desarrollo. Una vez aprobada la solicitud por la FDA, los estudios con el dispositivo pueden iniciarse.

Muchos de los estudios de dispositivos no utilizan un diseño controlado de distribución aleatoria y doble ciego, por las dificultades que se presentan para enmascarar el producto a los ojos del investigador. En ocasiones se recurre a un evaluador ciego independiente, con el fin de aumentar la rigurosidad científica del estudio. El tamaño de las muestras en los estudios de dispositivos es considerablemente menor al tamaño de las muestras en los estudios con medicamentos y usualmente oscila entre 150 a 300 sujetos, en contraste con los 3000 a 5000 sujetos necesarios para lograr la aprobación de un medicamento.

Si bien los estudios de los dispositivos de tipo terapéutico se concentran en documentar la eficacia y seguridad del producto, los estudios de los dispositivos diagnósticos están dirigidos a demostrar la sensibilidad (habilidad del examen para detectar la enfermedad cuando está presente) y especificidad (habilidad del examen para excluir la enfermedad cuando está ausente) del producto.

DESARROLLO DE PROCEDIMIENTOS MÉDICO-QUIRÚRGICOS

Se define "procedimiento clínico" a cualquier procedimiento ejecutado por un profesional de la salud, que involucra la aplicación de habilidades o técnicas especiales, conjuntamente con el uso de medicamentos o dispositivos.

En términos generales, los procedimientos se clasifican en 2 categorías que se describen en el cuadro 4-6.

Cuadro 4-6 CLASIFICACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS CLÍNICOS		
Tipo de Procedimiento	Descripción	Centros Donde se Originan
Innovaciones radicales	Procedimiento nuevo que representa un cambio radical en la práctica existente	Centros académicos con abundantes recursos físicos y profesionales ("desarrolladores")
Mejoras a procedimientos	Modificación de un procedimiento ya existente	Centros clínicos con menor capacidad física y profesional ("evaluadores/usuarios")

En contraste con el proceso de desarrollo de medicamentos y de dispositivos de alto riesgo, el desarrollo de procedimientos médico-quirúrgicos carece de un marco regulatorio estricto. Muchos de estos procedimientos fueron el producto de la intuición y el ingenio de destacados pioneros de la cirugía y fueron aceptados en la práctica clínica, sin haberse demostrado su eficacia y seguridad de una manera científica. Aún más, muchos de ellos no pasaron la prueba del tiempo y fueron desechados tras demostrar su ineficacia. Un triste ejemplo de esta situación fue el caso de las lobotomías prefrontales para el tratamiento de la esquizofrenia, que fueron utilizadas a finales de los años cuarenta y a principios de los 50, sin ninguna base científica que las apoyara.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Billstein, S. How the pharmaceutical industry brings an antibiotic drug to market in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemo* 1994; 38:2679-2682.
- Gelijns, Annetine. *Modern Methods of Clinical Investigation*. Washington, D.C.; National Academy Press; 1990.
- Ginsberg D, Whitaker R. *The Investigator's Guide to Clinical Research*. Boston; Center Watch Inc.; 1997.
- Iber F, Riley A, Murray P. *Conducting Clinical Trials*. New York; Plenum Medical Book Company; 1987.

614.1
R696m

Rodríguez Gómez, Guillermo.
Manual de Investigación Clínica / Guillermo
Rodríguez Gómez. -- 1ª ed. -- San José, C.R. :
Editorial ICIC., 1999.
382 p. :25 x 18 cm.

ISBN: 9968-771-01-5

1. Medicina clínica - Investigaciones - Costa Rica.
2. Medicina - Investigaciones - Costa Rica. I. Título.

Editor Gráfico
Pedro Parra Sanhueza

Artes Finales y Diseño de Portada
Nuestra Tierra

© Todos los derechos reservados.
Prohibida su reproducción parcial o total, hecho el depósito
de ley.