



# ENSAYOS CLINICOS FASE III: SIN ÉTICA NO HAY PARADIGMA

CLINICAL TRIALS PHASE III: WITHOUT ETHICS THERE IS NO PARADIGM

Jhony A. De La Cruz-Vargas<sup>1,a,b,c</sup>

El ensayo clínico fase III constituye el paradigma de la investigación experimental en salud y es la frontera que separa la medicina estándar de la medicina de investigación, tanto así, que dos o mas ensayos clínicos positivos sustentan la medicina basada en evidencia en la practica clínica habitual. Los avances terapéuticos, diagnósticos y preventivos de la medicina moderna descansan en buena medida en el desarrollo adecuado, ético y con la rigurosidad científica necesaria establecida a nivel internacional y nacional.

Para que un nuevo tratamiento esté disponible para su uso cotidiano en pacientes, desde hace más de cuatro décadas se propuso un modelo que consiste en la realización de estudios de investigación secuenciales, denominados fases clínicas I, II, III y IV, las cuales se inician una vez que se han comprobado los efectos benéficos del fármaco en modelos celulares y animales (fase preclínica).

Para el desarrollo correcto de los ensayos clínicos es necesario la participación responsable de los siguientes actores a saber: 1) El órgano regulador nacional 2) El centro de investigación (site) y el equipo de Investigación 3) La CRO y sus monitores 4) Los pacientes 5) Comité de Ética en Investigación o IRB: Institutional Review Board 6) Comité Revisor Externo 7) Patrocinante

Todos ellos son responsables solidarios e ineludibles y trabajan para asegurar a la sociedad y el país la pertinencia del ensayo clínico para la población de estudio, la seguridad de los procesos y la calidad de los datos, la integridad de los participantes, la veracidad y apego estricto al protocolo de estudio y finalmente el informe y publicación científica de los resultados, para recién entonces ser insumo de utilidad para la toma de decisiones en salud.

En Estados Unidos el órgano regulador es la FDA: Food and Drug Administration (por sus siglas en ingles), en México se llama COFEPRIS, en Argentina es el ALMAT y en Perú por parte del Ministerio de Salud el órgano regulador responsable es el Instituto Nacional de Salud a través de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) del INS y el REPEC: Registro Peruano de Ensayos Clínicos. (<https://web.ins.gob.pe/es/investigacion-en-salud/acerca-de-la-ogitt>).

Respecto a los centros de investigación y el equipo de investigación, es evidente que deben corresponder a instituciones con características y competencias en investigación, que el equipo de investigación debe, además de tener el perfil académico, poseer la idoneidad científica, humana y la calidad ética para proponer y desarrollarlo, siendo este último el más importante. En el mundo, la investigación clínica dejó de ser una exclusividad de los grandes centros de alta complejidad, donde los sesgos de selección de pacientes, disponibilidad tecnológica y de recursos humanos ultraespecializados no se traducen en la practica real de la mayoría de los centros de salud en el mundo, y mas aún en nuestro país. Por ello la investigación con ensayos clínicos pragmáticos, mas cercanos a la realidad social, económica y política de la población, incluso en los ensayos comunitarios, aportan evidencia de alta calidad. Desde la perspectiva de la salud pública, trabajar en atención primaria de la salud y en protocolos de prevención son una necesidad, y no solo gestionar o darle prioridad a los ensayos clínicos de interés o financiados por la industria farmacéutica.

El objetivo de un ensayo clínico es poner a prueba una hipótesis de una intervención compararlo con el gold estándar o el mejor soporte clínico disponible, que ayude en la salud y la calidad de vida de las personas,

<sup>1</sup> Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas (INICIB), Universidad Ricardo Palma, Lima-Perú.

<sup>a</sup> Doctor en Medicina.

<sup>b</sup> Especialista en Oncología Médica.

<sup>c</sup> Maestría en Investigación Clínica.

**Citar como:** Jhony A. De La Cruz-Vargas. Ensayos clínicos fase III: sin ética no hay paradigma. Rev. Fac. Med. Hum. Abril 2021; 21(1):253-254. DOI 10.25176/RFMH.v21i2.3754

y no solo en desarrollos economicos de interes para un sector.

Son las instituciones de investigación las que deben someter y aprobar en sus respectivos comites locales de ética en investigación la pertinencia, la idoneidad, el balance de los potenciales beneficios y riesgos para los participantes, así como las condiciones del desarrollo de dichos protocolos, porque son estos comites los que conocen el entorno y la realidad de las instituciones. Centralizar y monopolizar con un unico Comité Nacional para los ensayos clinicos en un país de 33 millones de habitantes, no parece lógico, no es equitativo y no ayuda a promover la investigación. El organo regulador es el responsable de promover y validar los comites de ética e investigación institucionales o locales, brindarles las facilidades y desarrollar programas de capacitacion continua.

EDITORIAL

Las CRO: Contract Research Organization, llamadas organizaciones de investigación por contrato, son las compañías que proveen soporte a las farmaceuticas y son contratada por el patrocinador para realizar uno o más de los deberes y funciones del patrocinador relacionados con el ensayo. Realizan diversas funciones antes, durante y al finalizar el ensayo clínico y se destaca su rol de monitoreo con visitas, registros y reportes del desarrollo normal o no del ensayo clínico.

Los pacientes que participan de un ensayo clinico, son el centro y la razon de ser de un estudio fase III. Merecen toda la atencion, se debe salvaguardar su integridad, respetar sus derechos, se les debe brindar toda la informacion, y al ser invitados a participar deben recibir y firmar un consentimiento informado. Su participacion debe ser voluntaria, libre, informada y debe saber que puede salir del protocolo en cualquier momento. Deben saber ademas que en un ensayo clinico fase III, existen en general dos grupos el Grupo A de intervencion que recibirá el principio activo y el Grupo B de control que no recibirá el producto en investigación. Esta asignacion de cada paciente, se debe hacer de manera aleatorizada o randomizada, que no depende del paciente ni del investigador, para evitar sesgos del estudio.

El patrocinante es el responsable directo del ensayo clinico. Las responsabilidades del patrocinador son multiples, algunas de ellas son: solicitar la aprobacion el Comité de Etica local, cumplir con los requisitos nacionales e internacionales, recalcar los beneficios de las necesidades locales. Es fundamental que los funcionarios y servidores publicos vinculados con los procesos de sometimiento y aprobacion de los ensayos clinicos en nuestro país, puedan diferenciar claramente los patrocinantes comerciales de los patrocinantes academicos. En el Perú debemos

alentar a que mas universidades participen como patrocinadores academicos, con el objetivo de verdaderamente promover la investigacion de interes para nuestro país y no solo aprobar "proyectos enlatados internacionales" presentados por trasnacionales, que no siempre responden a las necesidades prioritarias de nuestro país.

Los ensayos clinicos tienen multiples candados de seguridad, uno de ellos es contar con Buenas Practicas Clinicas (Good Clinical Practices) que todo investigador y miembro del equipo debe conocer y poner en practica, ademas para evitar ser juez y parte, se debe contar con un "Comité Academico Revisor Externo" a la institucion y al equipo de investigacion que lleva adelante el ensayo clinico, con personas que claramente no presenten conflictos de interes.

Un seguimiento riguroso es esencial para una investigacion valida y de calidad. Las exclusiones, retiros y perdidas generan sesgos y desvios del protocolo (alteración o modificación al protocolo previamente aprobado). Se considera desviacion mayor o violacion del protocolo aquella que impacta en la seguridad del sujeto, o altera el balance riesgo/beneficio o compromete la integridad de los datos del estudio y/o afecta la voluntariedad del sujeto en la participacion del estudio. Errores en relacion a los criterios de inclusion y exclusion, error en la entrega o dosificacion del medicamento se considera violacion mayor flagrante del protocolo. La comunidad científica internacional mira con desconfianza datos de estudios que no cumplan estrictamente con estos criterios.

La investigación clínica es crucial para el avance del conocimiento médico y cuidado del paciente. En particular, los ensayos clínicos constituyen el pilar fundamental en el desarrollo de nuevos tratamientos.

La etica marca el rumbo de la investigación en salud, sin etica no hay paradigma ni investigación que beneficie a las personas y a la humanidad. En cualquier lugar del mundo donde se enseñe ética, se mencionará lo sucedido en el Perú durante la pandemia y las vacunas como ejemplo de lo que no hay que hacer en investigación clínica. Una cosa es saber de ética y la teoria de los ensayos clinicos y otra muy diferente es ponerla en práctica y cumplir con los principios que rigen los ensayos clínicos y transmitir con el ejemplo lo que se presume en las aulas.

*Correspondencia:* Jhony A. De La Cruz Vargas.

*Dirección:* INICIB, Facultad de Medicina Humana, Edificio I-208. 2do piso. Avenida Benavides 5440, Surco, Lima-Perú.

*Teléfono:* 708-0000 / *Anexo:* 6016

*Correo:* jhony.delacruz@urp.edu.pe