

GENERALIDADES DE LA INVESTIGACION MÉDICA

1. Introducción

En este documento se comenta en forma muy breve, conceptos generales de la investigación preclínica y clínica, pilares de la investigación médica. La idea de este documento es que todos, especialmente los docentes más jóvenes, manejemos los conceptos fundamentales que se van a exponer en la discusión. Este documento debe ser manejado como un esquema de trabajo, y no como un ensayo o clasificación académica.

2. Investigación preclínica

La investigación preclínica es investigación en ciencia básica, que precede los estudios clínicos, y es basada principalmente, pero no exclusivamente, en estudios en animales.

Según Claude Bernard los experimentos en animales son “enteramente concluyentes para la toxicología y la higiene del hombre”. Grandes hitos en la experimentación animal incluyen la demostración de la teoría microbiana de la enfermedad por Pasteur, induciendo el ántrax en ovejas, así como el aislamiento de la insulina en perros revolucionando el tratamiento de la diabetes.

Regulaciones. En los EE.UU., los experimentos se deben realizar siguiendo la guía "*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals del National Institute of Health (NIH)*"

Números. Se estima que anualmente se utilizan entre 50 a 100 millones de animales (no incluye los invertebrados).

2.1. Clasificación de la investigación preclínica

Investigación pura o básica. Investiga cómo los organismos se comportan, su anatomía, función, desarrollo, etc., no buscando una aplicación determinada.

Investigación aplicada. Los objetivos de esta investigación es solucionar problemas específicos y prácticos. Incluye entre otros:

- Modelos animales de enfermedades. Estudio de la fisiopatología y tratamiento de estas enfermedades.

- Pruebas de drogas y tóxicos. En todos los nuevos productos farmacéuticos se realizan rigurosos con animales antes de ser autorizado las pruebas clínicas para el uso humano. Se prueban cerca de 1.000 drogas potenciales antes de alcance a llegar a un ensayo clínico.

Las pruebas en productos farmacéuticos implican:

- pruebas metabólicas, estudios de farmacocinética
- pruebas de la toxicología, que calibran toxicidad aguda, subaguda, y crónica.
- estudios de eficacia, que prueban si las drogas experimentales mejoran en modelos animales de enfermedades.
- pruebas específicas en la función reproductiva, la toxicidad embrionaria, o el poder carcinogénico.

Se destaca que en promedio se utilizan 5.000 animales para cada sustancia química que es probada y 12.000 son necesarios para probar los pesticidas. Estas pruebas son obligatorias por ley en EEUU luego que la droga “elixir de la sulfanilamida” se probó

directamente en seres humanos matando a más de 100 personas en 1937. En los años 60, en reacción a la tragedia de la talidomida otras leyes fueron aprobadas para pruebas de seguridad en animales en gestantes.

- Xenotransplantes. Estudio del trasplante de tejidos u órganos de una especie a otra, como manera de superar la escasez de órganos humanos para el uso en trasplantes.

3. Investigación clínica

Dentro de la investigación clínica se realizan estudios fisiopatológicos, epidemiológicos, etc. de distintas enfermedades así como ensayos clínicos para estudiar la eficacia y seguridad de nuevas drogas, tratamientos o dispositivos.

Investigación en seres humanos. Después de la segunda guerra mundial, el código de Nuremberg fue la guía de consulta para la investigación humana. Incluyó los siguientes puntos:

- Consentimiento informado.
- La investigación se debe basar en trabajos previos en animales.
- Los riesgos se deben justificar por los beneficios esperados.
- La investigación se debe conducir por científicos calificados.
- El sufrimiento físico y mental debe ser evitado.
- La investigación en la cual se espera la muerte o lesión invalidante no debe ser conducida.

En 1964, se desarrolló un código de ética de investigación conocida como declaración de Helsinki. Es una reinterpretación del código de Nuremberg, con vistas a la investigación médica. Posteriormente, los editores de revista científica requirieron que la investigación esté realizada de acuerdo con esta declaración. A su vez, este documento es la base de los comités de ética institucionales para la investigación humana.

4. Ensayos clínicos.

Los ensayos clínicos evalúan las nuevas drogas, los aparatos médicos (como un nuevo catéter, marcapaso, etc.), terapias biológicas, psicológicas, u otras intervenciones. Estos se requieren antes de que la autoridad reguladora nacional apruebe la comercialización del producto para el uso en pacientes. Estos ensayos se realizan solamente una vez que existe información preclínica (en animales) satisfactoria en la calidad del producto y de su seguridad.

4.1. Tipos

- Estudios de observación. Los investigadores observan los pacientes y estudian los resultados. Los investigadores no manejan activamente el experimento.

- Estudio intervencionista. Se comparan los pacientes tratados con los pacientes que no reciben ningún tratamiento o el tratamiento estándar. Entonces los investigadores miden el cambio en la salud de los pacientes.

Otra manera de clasificar ensayos es por su propósito.

- Ensayos preventivos: busca mejores maneras de prevenir enfermedad en la gente que nunca ha tenido la enfermedad o de evitar que una enfermedad retorne. Estos acercamientos pueden incluir medicinas, vitaminas, vacunas, minerales, o cambios de la forma de vida.

- Ensayos "screening": se busca la mejor manera de detectar ciertas enfermedades o condiciones de salud.

- Ensayos de diagnóstico: conducido para encontrar mejores pruebas o procedimientos para diagnosticar una enfermedad o una condición determinada.

- Ensayos terapéuticos: pruebe los tratamientos experimentales, las nuevas combinaciones de drogas, procedimientos quirúrgicos, radioterapia, etc.

- Ensayos de calidad de vida: explore las maneras de mejorar la calidad de vida para los individuos con una enfermedad crónica.

- Ensayos compasivos: proporciona una terapéutica experimental (no aprobada por la institución reguladora) a los pacientes cuyas opciones con otros tratamientos han fracasado.

4.2. Diseño

Una distinción fundamental en medicina basada en la evidencia está entre los estudios de observación y los ensayos randomizados, teniendo los 'últimos una validez científica mayor.

Actualmente, la mayoría de los ensayos se utilizan diseños randomizados, de doble-ciego y utilizando placebo como control.

- Randomizado: Cada sujeto del estudio se le asigna aleatoriamente recibir el tratamiento del estudio o un placebo.

- Ciego o doble-ciego: Los pacientes implicados en el estudio no saben qué tratamiento reciben. Si el estudio es de doble ciego, los investigadores también no saben qué tratamiento se está dando a tal o cual paciente.

- Placebo: Un placebo (tratamiento falso) se usa como control. Además, se ha convertido en una práctica común conducir los estudios con "control activo". Es decir, cuando existe un tratamiento que es claramente mejor que no haciendo nada para el paciente, este tratamiento sería el control.. El estudio compararía el tratamiento de la "prueba" a la terapia utilizada habitualmente.

4.3. Fases

Los ensayos clínicos para nuevas drogas se clasifican comúnmente en cuatro fases. Si la droga pasa con éxito con fases I, II, e III, será aprobada por la autoridad reguladora nacional para el uso en la población en general. La fase IV es para estudios "post-aprobación".

Antes de que las compañías farmacéuticas comiencen ensayos clínicos en una droga, son necesarios los estudios preclínicos.

Fase 0. Son ensayos exploratorios conducidos en humanos. En este estudio se utilizan microdosis y son diseñados para acelerar el desarrollo de drogas o de agentes prometedores, para ver si la droga o el agente se comporta en humanos como fue esperado de estudios preclínicos. Las características distintivas de los ensayos de la fase 0 incluyen la administración de dosis subterapéuticas de la droga del estudio, a una

pequeña cantidad de sujetos (10 a 15) para recopilar datos preliminares sobre la farmacocinética y farmacodinamia del agente.

Un estudio de la fase 0 no da ningún dato sobre seguridad o eficacia, siendo por definición una dosis demasiado baja causar ningún efecto terapéutico.

Fase I. Generalmente se realiza en un pequeño grupo (de 20-50) de voluntarios sanos. Esta fase incluye los ensayos diseñados para evaluar la seguridad (farmacovigilancia), la tolerabilidad, la farmacocinética, y la farmacodinámica de una droga. Estos ensayos se conducen a menudo en una clínica con el sujeto hospitalizado, donde se le puede observar continuamente. Los ensayos de la fase I también incluyen normalmente el estudio de dosis-respuesta, también llamado escalada de la dosis, estudios utilizados para poder encontrar la dosis apropiada para el uso terapéutico. El rango probado de dosis será generalmente una fracción de la dosis que causa daño en ensayos con animales. Los ensayos de la fase I son generalmente en voluntarios sanos. Sin embargo, hay algunas circunstancias se utilizan pacientes reales, por ejemplo los pacientes que tienen enfermedad terminal y fallan otras opciones terapéuticas.

Fase II. Una vez que la seguridad de la droga del estudio se ha confirmado en la fase I, los ensayos de la fase II se realizan en grupos más grandes (20-300) y se diseñan para evaluar la eficacia y seguridad de la droga en voluntarios y pacientes.

Fase III. Estos son ensayos multicéntricos controlados, seleccionados al azar en grupos grandes de pacientes (300-3,000) y son la evaluación definitiva de que la droga probada es más eficaz en comparación con el tratamiento estándar. Debido a tamaño y larga duración, los ensayos de la fase III son los ensayos más costosos y difíciles diseñar y ejecutarse, especialmente en las terapias para las dolencias crónicas.

Una vez que una droga ha sido satisfactoria en la fase III, los resultados se presentan a la autoridad reguladoras del país, para que apruebe su comercialización.

Fase IV. Los ensayos de la fase IV implican la farmacovigilancia luego que la droga recibe el permiso para ser comercializada. Los estudios de la fase IV se diseñan para detectar cualquier efecto nocivo raro o del largo plazo en una población de pacientes mucho más grande y un plazo más largo que durante los ensayos clínicos de la fase I-III. La fase IV pueden dar lugar a una droga se retire del mercado o que se restrinja su uso a ciertas aplicaciones.

4.4. Duración

Los ensayos clínicos son solamente una pequeña parte de la investigación que entra desarrollar un nuevo tratamiento. Las drogas potenciales, por ejemplo, primero tienen que ser descubiertas, ser purificadas, ser caracterizadas, y ser probadas en laboratorios (in Vitro y en estudios animales) antes de los ensayos clínicos. Por ejemplo, un nuevo medicamento para el cáncer tiene por lo menos 6 años de investigación detrás antes de llegar a los ensayos clínicos. A su vez lleva aproximadamente 8 años a partir que un medicamento para el cáncer se incorpora a ensayos clínicos hasta que reciba la aprobación para la venta de las agencias reguladoras. Las drogas para otras enfermedades tienen cronologías similares.