



Investigación clínica de medicamentos: reseña histórica

Reseña histórica de la Investigación Clínica

El conocimiento ordinario es insuficiente para comprender y explicar la complejidad de la realidad y es ahí precisamente donde surge la necesidad del conocimiento científico, principalmente en el ámbito de la investigación clínica.

A continuación se citan algunos ejemplos de lo que se podría decir son los inicios de la investigación clínica, desde las primeras investigaciones reportadas, el uso del placebo y el concepto de aleatorización.

Reseña histórica de los Estudios Clínicos:

En **1545**, un cirujano del ejército francés, Ambroise Paré, aplicó un tópico hecho de cebollas a partes de heridas y quemaduras, dejando otras partes al efecto de remedios tradicionales o bien sin tratamiento.

Este experimento le permitió inferir y reportar que el ungüento de cebollas parecía ser más efectivo.

Contenido:

Reseña histórica	1
Papel de las agencias	4
Alertas mayo	5

Dos siglos más tarde, en **1753**, otro cirujano naval escocés llamado James Lind realizó un muy conocido experimento controlado en marineros que padecían escorbuto: seleccionó doce enfermos ("los más similares que podía conseguir") y comparó seis tratamientos alternativos para la dolencia.

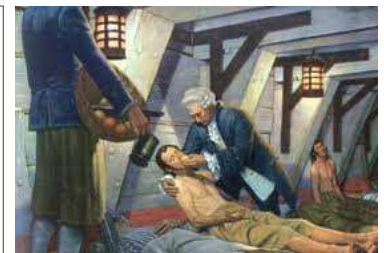
Los dos marineros a los que se les habían prescrito naranjas y limas se recuperaron con mucha mayor rapidez.

Durante la epidemia de escarlatina de **1854**, el doctor Thomas Graham Balfour aplicó un método de selección alternada para generar dos grupos de niños que no habían padecido la enfermedad con el objeto de investigar si la belladona tenía efectos preventivos.

En **1861**, Ignasz Semmelweis informó los resultados de su investigación controlada sobre los cuidados médicos y de parteras en una maternidad de Viena, gracias a un decreto de los Habsburgo la asignación de las embarazadas a unos u otras era determinada sólo por el día de la semana y la hora de admisión. Pudo observarse que las mujeres asignadas a los médicos tenían tres veces más posibilidades de morir que las asignadas a parteras.

En una misma década, dos experimentos con vacunas resultaron satisfactorios: en **1881** Louis Pasteur inoculó animales en forma alternada con una presun-

ta vacuna para el ántrax antes de exponerlos a una cepa virulenta de la bacteria.



James Lind 1753
"Tratamiento del escorbuto"

Posteriormente, en **1898** el Premio Nobel danés Johannes Fibiger administró suero antidiftérico a pacientes admitidos al hospital en días alternos, dejando al resto sólo con el tratamiento tradicional.

El mismo Fibiger enfatizó los principios metodológicos aplicados en este ensayo clínico: el estudio de un gran número de pacientes para permitir evidenciar las diferencias, el control de la variación estacional mediante el uso de un período de estudio de un año y la asignación alternada para controlar el sesgo de selección.

Para quienes consideran que los métodos de asignación sistemática pueden considerarse aleatorios, éstos fueron los primeros ensayos clínicos aleatorizados de la historia.

A comienzos del siglo XX, en **1907**, William Fletcher describió su comparación sobre protección contra el beri-beri por

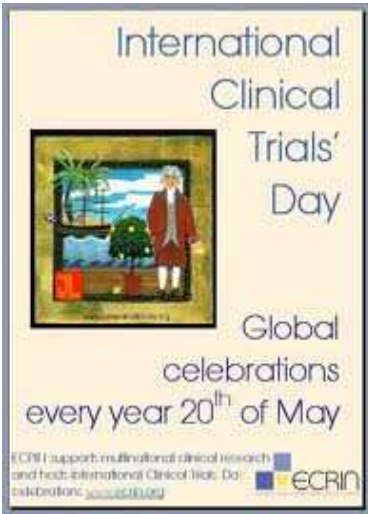
medio de dos distintas preparaciones del arroz que asignó a los pacientes según tuvieran número par o impar en una fila alineada desde la izquierda.

En **1918**, Adolf Bingel informó un ensayo clínico controlado sorprendente que incluyó casi mil pacientes, en el que aplicó tanto la asignación alternada para controlar el sesgo de selección como el uso de un suero control indistinguible del suero antitoxina diftérica para evitar el sesgo del observador.

A partir de **1920**, la utilización de grupos generados por medio de asignación alternada se convirtió en una práctica común.

Sin embargo, no fue hasta la década de los 30 que el método de asignación aleatorizada (propuesto por Van Helmont casi tres siglos antes) comenzó a aplicarse en numerosos estudios de investigación clínica.

Continuación reseña histórica



“El término placebo deriva del verbo latino placere o complacer”
En 1950 se hizo la distinción entre “placebo” y “efecto placebo”



La aplicación del azar en las investigaciones relacionadas con la salud tiene una historia de un poco más de 300 años

Antecedente del uso de asignación aleatoria:

La aplicación del azar en las investigaciones relacionadas con la salud tiene una historia de un poco más de 300 años.

En **1662**, el médico belga Van Helmont propuso un experimento aleatorio para aclarar una disputa con los seguidores de Galeno, que utilizaban purgas sanguíneas para el tratamiento de diversas enfermedades. Desafortunadamente, sus opositores no aceptaron el desafío y casi dos siglos habrían de pasar hasta que alguien pusiera en práctica su propuesta de utilizar el azar en casos de incertidumbre acerca de los beneficios esperados y los riesgos desconocidos de tratamientos alternativos.

Antecedente del uso del placebo en la investigación clínica:

El término “placebo” deriva del verbo latino “placere” o “complacer”.

La primera aplicación del término a la medicina se registra en el Motherby's New Medical Dictionary de **1785**, donde se define como “método banal o medicina” y ya en **1811** en el Hooper's Medical Dictionary se resalta su significado psicológico como calificativo para “toda medicación prescrita para complacer al enfermo para



resultarle útil”.

A finales del siglo XIX aparece referido el carácter inerte del placebo y en 1950, Berg realizó una distinción entre “placebo” y “efecto placebo”, frase hecha famosa por la definición de Walter Modell, pionero de la farmacología clínica, como **“la única característica común a todos los medicamentos”, refiriéndose al efecto favorable que ocurre en un paciente por el simple hecho de recibir una intervención potencialmente curativa.”**

De hecho, muchas supuestas curaciones o alivios producidos por la mayoría de los remedios populares utilizados en distinta épocas (el cuerno de unicornio, la mandrágora, la carne de víbora, o el esperma de rana) pueden atribuirse a este efecto placebo ya que ninguno de ellos poseía actividad terapéutica propia. Sin embargo, no existió conciencia del efecto placebo hasta el Renacimiento, cuando comienza a comprenderse el papel que puede desempeñar la imaginación en el origen y evolución de las enfermedades.



“Mandrágora” raíz de la planta a la que se le atribuían propiedades terapéuticas

El uso de las evaluaciones enmascaradas y los placebos para controlar esta influencia de la “mente” sobre el estado de salud parece haberse originado en las tempranas disputas entre los médicos ortodoxos y los curanderos.

Los científicos y los médicos convencionales descreían de los supuestos curadores, ya que sus principios estaban reñidos con las creencias científicas ortodoxas. Y para demostrar que sus aclamados efectos terapéuticos no eran más que ilusiones de la mente, introdujeron la evaluación enmascarada, que fue rápidamente adoptada por los médicos no convencionales (como los homeópatas) para demostrar que los resultados de sus intervenciones eran realmente independientes de los preconceptos generados por sus creencias

No fue hasta mucho más tarde que se reconoció la necesidad de utilizar técnicas de evaluación enmascarada y placebos para asegurar la validez de los resultados de intervenciones de la práctica Médica.

En la década de los 40 del siglo XX se inició también el interés de los científicos por estudiar el efecto placebo, en cuanto a sus bases fisiológicas, farmacológicas y psicológicas.

No obstante, el enmascaramiento y los placebos recién fueron aceptados como las técnicas metodológicas más efectivas para reducir el sesgo del observador en los estudios comparativos en la segunda mitad del siglo XX cuando se sientan las bases metodológicas sólidas de lo que serán los estudios clínicos.

Reseña histórica de la investigación clínica

Evolución de los estudios clínicos aleatorizados

El ensayo clínico aleatorizado ha revolucionado la práctica médica alrededor del mundo.

La historia de los ensayos clínicos ha descrito la evolución de esta metodología y se sugiere que por siglos se han enfrentado con los mismos problemas como lo son el comparar intervenciones terapéuticas y cómo evitar la posibilidad de sesgo al hacerlo.

Así, los precursores Van Helmont en el siglo XVII y James Lind en el siglo XVIII han sido "inmortalizados" en la historia de los ensayos clínicos, al ser considerados pioneros en el desarrollo de la investigación sobre intervenciones médicas.



Lind siglo XVIII

Desde la primera mitad del siglo XX se ha propuesto como el "gold standard" de la investigación clínica moderna: el ensayo clínico controlado y aleatorizado.

Durante el período entre ambas guerras mundiales, el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido (Medical Research Council) colaboró con los organismos de

licenciamiento de drogas para sistematizar la metodología de los estudios de efectividad terapéutica, de tal manera que se obtuvieran juicios válidos y confiables.

Como miembro de este comité, **Sir Austin Bradford Hill** (director de la unidad de investigación del Medical Research Council), promovió la utilización del azar para la asignación a grupos de tratamiento, en una serie de artículos que comenzaron en Lancet y luego serían compilados en un libro de bioestadística.

Se considera que el primer ensayo clínico aleatorizado tal y como se conocen hoy en día y que fue documentado en la historia de la medicina es el del **Streptomycin Trial Committee**, que probó la estreptomycina para la tuberculosis en el año 1948,

Por lo tanto se marca ese año como el comienzo de una nueva era en la medicina moderna.

Se incluyeron en el estudio pacientes con formas graves de tuberculosis (miliar y meningítica) provenientes de seis hospitales y se asignaron según una técnica de muestreo por números aleatorios a recibir o no estreptomycina (previniendo así también el problema ético que representaba la escasa disponibilidad del medicamento en ese momento).

Dos radiólogos y un clínico, todos "cegados" al grupo de asignación del paciente evaluaron los resultados.

El estudio tuvo dos resultados importantes: mostró que la

estreptomycina era efectiva contra la tuberculosis y motivó a los investigadores clínicos al uso de la aleatorización.

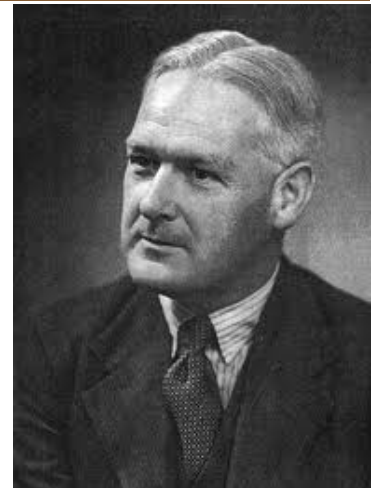
Así, para el año 1950, esta metodología evolucionó hacia el ensayo clínico controlado y aleatorizado, que consistía en comparar diferentes alternativas terapéuticas en grupos de pacientes asignados a cada intervención través de algún método de sorteo o aleatorización.

Un desarrollo similar ocurrió paralelamente en Europa y los Estados Unidos en la segunda mitad del siglo, generando múltiples estudios de valoración terapéutica, para numerosas enfermedades como la úlcera gástrica, el infarto de miocardio, el cáncer o los accidentes cerebro-vasculares con esta metodología.

El ensayo clínico aleatorizado es actualmente un paradigma en la investigación médica.

Hoy se considera que esta metodología es el estándar para la investigación clínica cuando se comparan dos o más alternativas terapéuticas en condiciones de incertidumbre y se acepta ampliamente como la manera óptima de minimizar el sesgo de selección, tanto en el área de la salud como en el campo social y de la educación.

Sin embargo, esta metodología no está exenta de dificultades y existe una serie de factores que amenazan la calidad de la información obtenida a través de estudios terapéuticos.



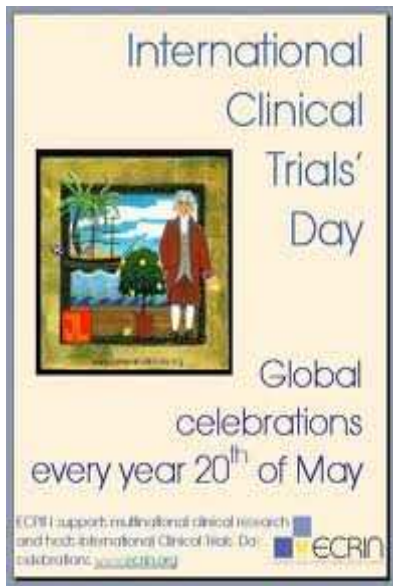
Economista de profesión, Sir Austin Bradford Hill miembro honorario de la Escuela de Medicina Tropical de Londres de 1955 a 1957 y profesor bioestadística de 1946 a 1961, murió el 18 de abril de 1991

Considerado como el mejor bioestadista del siglo XX a pesar de no poseer grados académicos ni en medicina ni en estadística

“Desde la primera mitad del siglo XX se ha propuesto como el “gold standard” de la investigación clínica moderna: el ensayo clínico controlado y aleatorizado”



El primer ensayo clínico aleatorizado documentado en la historia de la medicina es el que probó la estreptomycina para la tuberculosis en 1948



“Las Buenas Prácticas de Investigación Clínica constituyen el instrumento ético y científico para la conducción de los Estudios Clínicos”



Podcasts o microprogramas grabados sobre el Día Internacional de los Estudios Clínicos disponibles en la Cochrane Library

Día Internacional de los Estudios Clínicos

La mayor parte del trabajo de las agencias reguladoras se centra en la revisión, coordinación y supervisión de la metodología de los distintos ensayos clínicos.

En la evaluación de los estudios clínicos, se revisa desde las fórmulas de aplicación (inscripción de un nuevo estudio) hasta el trámite de una nueva patente de comercialización.

Las agencias reguladoras entonces, se encargan de asesorar al grupo de investigadores que estén conduciendo un nuevo Estudio Clínico en cuanto a metodología a seguir durante las distintas fases del estudio según las “Buenas Prácticas de Investigación Clínica”.

Las Buenas Prácticas de Investigación Clínica constituyen el instrumento ético y científico de calidad para el adecuado diseño, conducción y reporte de resultados de un estudio clínico en el cual participen seres humanos.

Los desafíos de las agencias reguladoras en cuanto a fiscalización de los estudios clínicos no está limitado a un solo país o grupo de países, si no que la colaboración debe ser mundial.

La comunicación y registro de los estudios clínicos también es motivada, por ejemplo la Agencia Europea del Medicamento tiene su “[EU clínica](#)

[trials register](#)”, en el cual se documentan los estudios clínicos que están siendo conducidos en los países miembros de la Unión Europea, esto permite a los usuarios de su página web vía internet ver la descripción de cada estudio.

La misma iniciativa la ha tenido la FDA por medio de su página [clinicaltrials.gov](#) que tiene la información de los estudios clínicos que están siendo conducidos en los Estados Unidos.

Como un esfuerzo de concientizar a los investigadores y a las mismas agencias reguladoras sobre la importancia de la comunicación y cooperación entre ambos, cada 20 de mayo o cerca del 20 de mayo se celebra el día Internacional de los Estudios Clínicos (EC).

Se eligió este día porque fue un 20 de mayo de 1747 el día en que el cirujano naval escocés James Lind inició su famoso estudio para comparar tratamientos para el escorbuto.

La [Red Europea de Infraestructuras de Investigación Clínica \(ECRIN\)](#) ayuda a coordinar la conmemoración anual, para los eventos internacionales, encuentros, de-



bates, y otras celebraciones de la investigación clínica.

Lo más destacado de cada año es una serie de conferencias públicas y debates, que se celebró en una ciudad europea diferente.

Por ejemplo este año un panel de oradores discutieron 'El sesgo en la investigación clínica' y medidas de resultado", con los profesionales sanitarios e investigadores de toda Europa.

También, la Colaboración Cochrane presenta la serie anual de podcasts sobre la superación de algunos de los desafíos que encuentran los investigadores y algunas de las posibles soluciones.

Como es el caso del estudio RECLUTA que ha demostrado que muchos padres están dispuestos a ofrecer la oportunidad a sus hijos a tomar parte en la investigación. Los avances en la iniciativa COMET para ayudar en el desarrollo y la aplicación de los resultados conjuntos básicos en la investigación y la práctica, y los ensayos globales de la salud que es la construcción de una comunidad y la recolección de recursos para los investigadores de todo el mundo.

En conclusión, los investigadores en salud tienen una obligación ética con la salud pública en el sentido de orientar futuras investigaciones hacia los problemas de interés para los pacientes, las intervenciones terapéuticas más promisorias y el emprendimiento de estudios de calidad metodológica adecuada que puedan resolver interrogantes relevantes para el cuidado de la salud.



Alertas de Farmacovigilancia Mayo 2012

Fingolimod (Gilenya®)

El Fingolimod es un medicamento oral indicado para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple. La alerta constituye el seguimiento del reporte de muertes asociadas al tratamiento en diciembre del 2011, esta revisión fue realizada por la FDA al evaluar estudios clínicos adicionales postcomercialización del Fingolimod. En esta revisión **no puede concluir con certeza que las muertes reportada sean causadas por Fingolimod, sin embargo, se hace énfasis de los eventos cardiovasculares (básicamente bradicardia) producidos por el medicamento después de una primera dosis (de 6 a 20 horas después de la primera dosis)**. A pesar de eso la FDA no consideró necesario el contraindicar el medicamento en pacientes con condiciones cardiovasculares pre-existentes o recientes y solo se pide que se haga un monitoreo de toma de la presión arterial y electrocardiograma después de la primera dosis, se incluirá esta información en los prospectos del producto.

Dabigatrán

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) hizo una **revisión sobre los eventos de sangrado severo** reportados con el uso del anticoagulante Da-

bigatrán desde el momento de su comercialización en la Unión Europea en marzo del 2008. En enero del 2012 se incluyó nueva información de seguridad en los prospectos debido a casos de sangrados severos reportados en Japón en pacientes con insuficiencia renal (el dabigatrán es un medicamento que se excreta por vía renal). A raíz de esto en enero la EMA solicitó al Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia verificar si la última evidencia disponible sobre el medicamento presenta algún aumento del riesgo de sangrado que no se haya reconocido desde su comercialización. Se concluyó que **el riesgo de sangrado continua siendo el mismo y que los eventos severos reportados son relativamente pocos, por lo que no se considera necesario q a partir de esta revisión.**

Anticonceptivos no hormonales

El instituto catalán de Farmacología informa que **el uso de contraceptivos en forma de parches transdérmicos o anillos vaginales tienen más riesgo de trombosis venosa que las no usuarias de contracepción hormonal**, según los resultados de un estudio observacional (BMJ 2012;344:e2990). A partir de cuatro registros nacionales daneses, con 9.429.128 años-mujer de observación, entre 2001 y 2010 se registraron 5.287 nuevos acontecimientos trombóticos, de los que se confirmaron 3.434.

La incidencia de trombosis venosa en las no usuarias de contraceptivos hormonales fue de 2,1 por 10.000 mujeres y año. En comparación con las no usuarias, el riesgo relativo de trombosis venosa confirmada en usuarias de parches transdérmicos de contraceptivos combinados fue de 7,9 y en usuarias de anillo vaginal de 6,5, que se corresponden a unas incidencias por 10.000 años de exposición de 9,7 y 7,8 acontecimientos, respectivamente. El uso de DIU con levonorgestrel no se asoció a un aumento de riesgo. En comparación con el uso de contraceptivos orales combinados que contienen levonorgestrel, el riesgo relativo ajustado de trombosis venosa con los parches transdérmicos fue de 2,3 y con el anillo vaginal de 1,9.

Heparina y lesiones cutáneas

En la revista The Lancet en un artículo reciente (Lancet 2012: 28 mayo) revisan las lesiones cutánea inducidas por heparina, su detección precoz, factores de riesgo y tratamiento. Se recuerda que las heparinas son ampliamente usadas para la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica. Además de las complicaciones hemorrágicas, las lesiones cutáneas son un efecto adverso frecuente del tratamiento con heparina subcutánea. Las lesiones son causadas a menudo por reacciones alérgicas, pero también pueden estar asociadas a una trombocitopenia inducida por heparina.

Centro de Información de Medicamentos y Farmacoterapéutica– Servicio de Farmacia, Hospital San Juan de Dios
Teléfono: 2547-8324
farmacovigilanciahsjd@gmail.com



Redacción y diseño
Dra. Cristina Fernández Barrantes
Dra. Iliana Chavarría Quirós

Referencias

Reseña histórica de la Investigación clínica:

1. Demirdjian, G. Historia de los ensayos clínicos aleatorizados. Arch. argent. pediatr. v.104 n.1 Buenos Aires ene./feb. 2006.
2. Doll, R. Sir Austin Bradford Hill and the progress of medical science. BMJ 1992;305:1521-6



Alertas de Farmacovigilancia

1. <http://w3.icf.uab.es/notibg/index.php>
2. <http://www.ema.europa.eu>
3. <http://www.fda.gov>