

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Fundamentos de medicina basada en la evidencia

### Ensayo clínico (II). Fases. Aspectos legales

Molina Arias M<sup>1</sup>, Ochoa Sangrador C<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España).

Correspondencia: Manuel Molina Arias, [mma1961@gmail.com](mailto:mma1961@gmail.com)

---

**Palabras clave en inglés:** protocols; phases; clinical trial; informed consent.

**Palabras clave en español:** protocolos; fases; ensayo clínico; consentimiento informado.

**Fecha de recepción:** 3 de octubre de 2014 • **Fecha de aceptación:** 13 de octubre de 2014

**Fecha de publicación del artículo:** 29 de octubre de 2014

---

Evid Pediatr.2014;10:71.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Molina Arias M, Ochoa Sangrador C. Ensayo clínico (II). Fases. Aspectos legales. Evid Pediatr. 2014;10:71.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

---

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2014;10:71>

©2005-14 • ISSN: 1885-7388

# Ensayo clínico (II). Fases. Aspectos legales

Molina Arias M<sup>1</sup>, Ochoa Sangrador C<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España).

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mma1961@gmail.com

Un ensayo clínico es toda aquella investigación, habitualmente efectuada en seres humanos, cuyo objetivo es estudiar la seguridad, eficacia o dosis óptima de cualquier fármaco, dispositivo o tecnología sanitaria en sujetos elegidos sobre la base de unos criterios preestablecidos y a los que se observa para registrar pruebas predefinidas de efectos favorables o desfavorables de la intervención<sup>1</sup>.

Los ensayos clínicos controlados son necesarios para la aprobación de nuevos fármacos, tal como establece la Ley General de Sanidad<sup>2</sup>. Así, las compañías farmacéuticas promueven o realizan ensayos con fármacos nuevos o con fármacos conocidos para los que se busca licencia de uso en una enfermedad ya conocida, probando la seguridad y la eficacia. Por otra parte, los investigadores, no necesariamente relacionados con la industria farmacéutica, pueden tener otros objetivos, como ensayar fármacos antiguos en nuevas indicaciones, probar la efectividad de pautas de tratamiento combinadas, estudiar nuevas vías de administración o de suspensión de tratamientos u optimizar la duración de los mismos.

## FASES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Existe una clasificación de los ensayos clínicos creada por la industria farmacéutica y basada en las cuatro fases clínicas por las que atraviesa el desarrollo de cualquier nuevo fármaco<sup>3</sup>. Así, según su objetivo y las características de sus participantes, los ensayos clínicos pueden categorizarse en las cuatro fases siguientes:

**1. Fase I.** En este tipo de ensayos se prueba el efecto de un nuevo fármaco en personas sanas, generalmente voluntarias, por lo que constituye la primera ocasión en la que el fármaco es administrado a humanos. Con menos frecuencia, los sujetos del estudio pueden ser enfermos refractarios al tratamiento habitual. Los ensayos de fase I se centran en la farmacocinética y farmacodinámica del nuevo medicamento y su objetivo fundamental es determinar la seguridad a corto plazo de las dosis más altas administradas. Estos estudios suelen ser controlados, no incluyen un número muy alto de pacientes, habitualmente menos de 100, y su duración no suele prolongarse más allá de un año.

**2. Fase II.** En estos ensayos, el fármaco es administrado por primera vez a pacientes y no a individuos sanos, como ocurre con los de fase I. Su objetivo es estudiar las curvas de dosis-respuesta para comparar los beneficios que se pueden obtener en un pequeño número de pacientes respecto al placebo del grupo control. Es en este tipo de estudios donde se evalúa también cuál puede ser la dosis óptima de administración del fármaco. Suelen incluir una muestra de 100 a 200 participantes y su duración es similar a la de los estudios de fase I, aunque en alguna ocasión pueden prolongarse algo más.

**3. Fase III.** En estos estudios, el nuevo fármaco es probado de forma controlada frente a un placebo o al tratamiento habitual en un grupo grande de pacientes. Los investigadores monitorizan de forma estrecha a los pacientes para determinar la eficacia, la toxicidad y el perfil de riesgo-beneficio de la intervención ensayada. Son los últimos ensayos que se realizan antes de la comercialización del nuevo fármaco y buscan conseguir la licencia de uso del fármaco para la indicación estudiada. Estos estudios suelen englobar un mayor número de participantes, habitualmente varios cientos, y suelen prolongarse durante periodos de uno a tres años.

**4. Fase IV.** Se denominan también estudios de postcomercialización. Son importantes para reunir información adicional sobre seguridad y eficacia a largo plazo en grupos numerosos de pacientes y para determinar las posibles interacciones con otros tratamientos. Lo ideal es que sean capaces de detectar toxicidad no solo a largo plazo, sino también efectos adversos de frecuencia muy reducida, por lo que suelen englobar cientos o miles de participantes y prolongarse a lo largo de varios años.

Las características de las diferentes fases aparecen resumidas en la Tabla I.

## AGENTES PARTICIPANTES EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Son diversos los agentes que participan en la realización de un ensayo clínico, desde el promotor hasta el producto ensayado, pasando por los propios participantes en el ensayo.

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS DE LAS DIFERENTES FASES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Fase	Características	Objetivos
I	Primera administración en humanos Muestra inferior a 100, generalmente voluntarios sanos jóvenes	Farmacocinética y farmacodinámica del nuevo medicamento Tolerabilidad de la máxima dosis probada
II	Primera administración en enfermos De 100 a 200 participantes, enfermos	Eficacia y toxicidad Búsqueda de la dosis óptima
III	Administración a grandes grupos de enfermos Muestras grandes y duración de 2-3 años	Eficacia, toxicidad y perfil de riesgo-beneficio Obtención de la licencia de uso
IV	Estudios postcomercialización Muestras muy grandes y duración del estudio prolongada	Seguridad y eficacia-efectividad a largo plazo Detección de efectos adversos poco frecuentes

**1. Promotor.** Es la persona física o jurídica que tiene interés en la realización del estudio. Es el encargado de solicitar la autorización al Comité Ético de Investigación Clínica o a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Es, por lo tanto, el responsable de la realización del ensayo, incluyendo su organización, comienzo y financiación.

**2. Investigador principal.** En la práctica, es el que dirige la realización del ensayo. Debe firmar la solicitud de autorización junto con el promotor, siendo ambos corresponsables del ensayo. El investigador principal debe ser un profesional sanitario que esté debidamente cualificado para valorar la respuesta de la intervención en estudio, con experiencia en el área clínica que afecta al ensayo y con reconocida ética e integridad profesional.

**3. Monitor.** Se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Se trata de un profesional con la competencia clínica adecuada al caso y que sirve de enlace entre el promotor y el investigador principal. En ocasiones, monitor e investigador principal pueden ser la misma persona. En cualquier caso, su función es asegurar que el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los fármacos en investigación se haga de manera segura y adecuada. Por último, es el responsable de supervisar el cumplimiento del protocolo del ensayo por parte del investigador principal.

**4. Sujetos del ensayo clínico.** Son las personas, sanas o enfermas, que participan en el ensayo, siempre después de haber otorgado libremente su consentimiento informado.

En el caso de menores de edad o de personas con competencia disminuida para otorgar consentimiento informado, solo se podrán hacer los ensayos cuando no haya alternativa con otro tipo de participantes y siempre que el Comité Ético determine que se adoptan las medidas necesarias para que el riesgo sea mínimo, que los resultados potenciales del ensayo son relevantes para la enfermedad de los participantes, que no pueden obtenerse de otra forma y que existen garantías para la correcta obtención del consentimiento según marca la ley para estos casos.

Está previsto que los sujetos participantes en ensayos sin interés terapéutico particular, como por ejemplo ensayos de fase I con voluntarios, reciban una compensación económica por los riesgos y molestias sufridas.

**5. Producto objeto del ensayo.** En el caso de que se trate de una especialidad farmacéutica no autorizada en ningún país o no autorizada en España, se precisará de la autorización previa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Si la especialidad farmacéutica está autorizada en España pero se pretende utilizar en alguna condición de uso distinta de las autorizadas, no es necesaria esta autorización y el ensayo se vehicula como un ensayo clínico de fase IV, situación diferente a cuando se pretende usar en un individuo en particular, en la que sí es necesario solicitar su uso compasivo a la Agencia Española de Medicamentos.

Todas las disposiciones legales que intervienen en la regulación de la práctica de ensayos clínicos pueden consultarse en la página del Instituto de Salud Carlos III<sup>4</sup>.

## PROTOCOLO DEL ENSAYO CLÍNICO

Prácticamente todas las actividades que se llevan a cabo durante el ensayo tienen que haber sido previamente establecidas. Esto se plasma en la realización de un protocolo del ensayo, que debe escribirse antes incluso de la selección de los sujetos participantes en el estudio.

En ocasiones, algunas de las actividades no se incluyen en el protocolo del ensayo, sino que pueden estar en un manual de procedimientos del investigador en el que sí se detallan.

Los apartados que generalmente componen un ensayo clínico se muestran en la Tabla 2. Seguidamente haremos algunas consideraciones sobre los aspectos metodológicos más relevantes del diseño de un ensayo<sup>5</sup>.

El protocolo debe incluir un apartado donde se justifique la realización del estudio y los objetivos que persigue. Es conveniente que incluya toda la información relevante y las pruebas científicas disponibles que apoyen su realización. El objetivo dependerá de la pregunta clínica cuya respuesta se busca con la realización del estudio. Este objetivo debe ser clínica y científicamente relevante.

Un dato fundamental del que dependerán la credibilidad del ensayo y la validez de sus resultados es el diseño del mismo, que debe estar especificado de forma precisa. Debe describirse adecuadamente el tipo de ensayo (doble ciego, cruzado

**Tabla 1. COMPONENTES O APARTADOS DEL PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO<sup>5</sup>**

Componentes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resumen</li> <li>• Índice</li> <li>• Información general del ensayo</li> <li>• Justificación y objetivos</li> <li>• Tipo y diseño</li> <li>• Selección de participantes</li> <li>• Descripción de la intervención</li> <li>• Desarrollo del estudio</li> <li>• Evaluación de los resultados</li> <li>• Comunicación de acontecimientos adversos</li> <li>• Aspectos ético-legales</li> <li>• Consideraciones prácticas</li> <li>• Análisis estadístico</li> <li>• Documentos complementarios</li> <li>• Cuaderno de datos</li> <li>• Manual del investigador</li> <li>• Procedimientos de trabajo</li> </ul>

o paralelo, etc.), el tipo de control que se va a utilizar (placebo u otro tipo de intervención) y cómo va a realizarse el procedimiento de aleatorización.

En cuanto a los participantes, deben describirse claramente los criterios de inclusión y exclusión, los criterios diagnósticos que se van a usar en cada enfermedad, el número de participantes y la justificación del tamaño muestral elegido, qué variables se medirán y cómo, el criterio de análisis de las pérdidas previstas (tanto pre- como postaleatorización) y la duración prevista del periodo de reclutamiento de los participantes.

El protocolo especificará también claramente la naturaleza de la intervención en estudio, los criterios de modificación previstos a lo largo del ensayo y si se permiten o prohíben otro tipo de fármacos o intervenciones. En los casos en que existan normas especiales de manejo de fármacos o estén previstos tratamientos de rescate, estos deben estar previamente especificados. Es también necesario definir las medidas que se adoptarán para evaluar el cumplimiento terapéutico.

Igualmente, el protocolo incluye el esquema de las visitas que se efectuarán a lo largo del estudio, con la realización de medidas o de determinaciones analíticas que sean pertinentes en cada una de ellas.

Un aspecto fundamental es el referente a la seguridad del ensayo y la presentación de efectos adversos. El investigador está obligado a notificar de forma inmediata al promotor los efectos adversos o inesperados, y este deberá hacerlo a la Agencia Española de Medicamentos y al Comité Ético. Deben estar preestablecidos los procedimientos para la notificación inmediata e incluir un modelo de hoja de notificación de efectos adversos o inesperados a las autoridades sanitarias, si es preciso.

En cuanto a los aspectos éticos, figurará la aceptación de las normas nacionales e internacionales, como la Declaración de Helsinki<sup>6</sup>, y las normas de buena práctica clínica. Debe figurar la información que será proporcionada a los pacientes y el tipo de consentimiento que se solicitará, así como los aspectos de acceso y confidencialidad de datos. Un aspecto importante es garantizar la existencia de un seguro para cubrir posibles indemnizaciones por las molestias que puedan sufrir los pacientes. Esto es así porque, según el Código Civil, el que por acción u omisión causa un daño a otro está obligado a reparar dicho daño. El promotor del ensayo será responsable de la contratación de este seguro, que deberá cubrir las responsabilidades del promotor, de los investigadores y del titular del hospital o centro donde se realice el ensayo. Ni la autorización administrativa ni la comunicación al Comité Ético de Investigación Clínica eximen de la responsabilidad a los agentes participantes en el ensayo.

En caso de estar prevista remuneración para los participantes, este aspecto deberá constar en el presupuesto detallado del ensayo, que será necesario comunicar al Comité Ético.

Para finalizar, nos referiremos a una serie de consideraciones prácticas que deben estar presentes y que hacen referencia a las responsabilidades de cada uno de los investigadores y participantes en el ensayo, las condiciones de archivo y manipulación de datos, el etiquetado e identificación de las muestras de investigación clínica y las condiciones en las que, en el futuro, se llevará a cabo la publicación de los resultados obtenidos con el ensayo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Introduction to evidence based practice. Duke University Medical Center Library and the Health Sciences at the University of North Carolina at Chapel Hill [en línea] [consultado el 8/10/2014]. Disponible en: [http://www.hsl.unc.edu/services/tutorials/ebm/ebp\\_tutorial.pdf](http://www.hsl.unc.edu/services/tutorials/ebm/ebp_tutorial.pdf)
2. Ley 14/1986, de 25 de Abril, General de Sanidad. BOE 1986;102:15207-24.
3. Duolao W, Nitsch D, Bakhai A. Randomized clinical trials. En: Duolao W, Bakhai A (eds.). Clinical trials. A practical guide to design, analysis and reporting. London: Remedica; 2006. p. 1-14.
4. Legislación vigente de medicamentos huérfanos. Ensayos clínicos. Instituto de Salud Carlos III [en línea] [consultado el 8/10/2014]. Disponible en: <http://www.ub.edu/legmh/ereen say.htm>
5. Estudios experimentales en la práctica clínica. Ensayos clínicos. Fisterra.com [en línea] [consultado el 8/10/2014]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/mbe/investiga/7ensayos/7ensayos.asp>
6. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [en línea] [consultado el 8/10/2014]. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c.pdf>