ISSN 0120-5498

MEDICINA

Volumen 48 | Número 2
Edición 152. Abril - agosto 2026



Academia Nacional de Medicina de Colombia
www.revistamedicina.net

Publicado con index

MEDICINA

Editor Emerito	**Alfredo Jácome Roca, MD**
Editor	**Juan-Manuel Anaya Cabrera, MD, PhD**
Editor invitado	**Andrés F. Cardona, MD**
Editora Asociada	**Patricia Savino Lloreda, ND, MBA**
Editor Asociado	**Ivan David Lozada-Martinez, MD, MSc, PhD (c)**
Comité Editorial	**Alberto Gómez Gutiérrez, PhD** Universidad Javeriana, Bogotá **Diego Andrés Roselli Cock, MD, EdM, MSc** Universidad Javeriana, Bogotá **Andrés Felipe Cardona, MD, MSc, PhD, MBA** Centro de Tratamiento e Investigación sobre el Cáncer (CTIC), Bogotá
Coordinación Editorial	David A. Hernandez-Paez

La revista **Medicina** es la publicación oficial de la **Academia Nacional de Medicina en Colombia** en presentación impresa, electrónica o virtual. Arbitrada por pares académicos. Se publica trimestralmente. Su distribución se hace entre académicos y bibliotecas universitarias, y tiene un portal de internet exclusivo con plataforma de acceso abierto: **https://revistamedicina.net/** que edita suplementos y separatas de artículos. La revista se rige por un reglamento de publicaciones.

Recibe artículos de investigación, reflexión, revisión, editoriales, casos clínicos, revisiones de tema, novedades bibliográficas, guías y consensos, obituarios, simposios y artículos para una sección "De la Academia" y todo aquello que se considere pertinente y no contravenga el Reglamento de la Academia. Los artículos pueden ser escritos por académicos o por otros investigadores nacionales y extranjeros, en español o inglés. La Junta Directiva crea y apoya otras publicaciones de la Academia o de los académicos, cuando las considera convenientes o necesarias.

El material científico publicado en Medicina está protegido por derechos de autor. La revista Medicina no se hace responsable de la información ni de las opiniones de los autores.

Este trabajo —salvo que se indique lo contrario en el texto, fotografías u otras ilustraciones— está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional (**CC BY-NC-ND 4.0**). Véase: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es. El público en general está autorizado a reproducir y distribuir la obra, siempre que se otorgue el reconocimiento adecuado a los autores y a la entidad editora, sin fines comerciales y sin realizar obras derivadas.

JUNTA DIRECTIVA 2025-2027

Presidente:	Gabriel Carrasquilla Gutiérrez
Vicepresidente:	Gustavo Adolfo Landazábal Bernal
Canciller:	Zoilo Cuéllar Montoya
Secretario General:	Oswaldo Borráez Gaona
Tesorero:	Alejandro Niño Murcia

Indexada en:

BVS-LILACS (Brasil), Latindex (México), Google Scholar (Estados Unidos) y DOAJ (Suecia).

Biblioteca Jorge E Cavelier:

biblioteca@anmdecolombia.org.co

Museo Historia de la Medicina Ricardo Rueda González:

museo@anmdecolombia.org.co

Impresión:

Xpress Estudio Gráfico y Digital S.A.S
PBX: (601) 794 2107

«La Sociedad de Medicina y Ciencias Naturales está llamada a representar los derechos del cuerpo médico; a mantenerle a la altura que le pertenece, tanto por la respetabilidad, como por el número de sus miembros; a afianzar el cumplimiento de sus deberes para con la comunidad, ilustrándose y moralizando el ejercicio de su sagrado ministerio. 'Un periódico es el complemento necesario del pensamiento que ha precedido a su fundación, y ella ha creado por esta razón, la Revista Médica'».

Pío Rengifo, Redactor

Revista Médica, Serie I, número 1.

Bogotá, 2 de julio de 1873

Revista científica arbitrada de la Academia Nacional de Medicina de Colombia
Fundada como Revista Médica en 1873
www.revistamedicina.net
revistamedicina@anmdecolombia.org.co
ISSN: 0120- 5498
e-ISSN 2389- 8356

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE COLOMBIA
Carrera 7 No. 69-11
Bogotá, Colombia
Teléfono: (57) 5550555

Publicado con: index

ÍNDICE / CONTENTS

EDITORIAL / EDITORIAL

202 **Investigación clínica: de la periferia a la autonomía científica en Colombia y América Latina**
Clinical research: from the periphery to scientific autonomy in Colombia and Latin America
Andrés F. Cardona, Natalia Sánchez

205 **¿Qué tan interesantes, novedosos y relevantes son los estudios descriptivos que podemos hacer con recursos propios? - Un aborigen contando su cuento**
How interesting, novel, and relevant are the descriptive studies we can conduct using our own resources? - An aborigine telling their story
Mauricio Lema-Medina

207 **El panorama actual de los ensayos clínicos**
The current landscape of clinical trials
Liliana Gutiérrez, Briegel de las Salas, Natalia Sanchez, Andrés F. Cardona

216 **La revolución de la Inteligencia Artificial (IA) en el desarrollo de ensayos clínicos**
The Artificial Intelligence (AI) revolution in clinical trial development
Carlos Alberto Trujillo, Natalia Sánchez

ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES

220 **El rol de los ensayos clínicos en la sostenibilidad financiera de los sistemas de salud: una revisión integrativa**
The role of clinical trials in the financial sustainability of healthcare systems: an integrative review
Daniel Samacá-Samacá, Sergio Cáceres-Maldonado, Laura Prieto-Pinto

234 **El futuro de los ensayos clínicos de fase III en moléculas: innovaciones metodológicas y tecnológicas y revisión complementaria sobre dispositivos médicos y oportunidades para Colombia**
Phase III clinical trials: methodological and technological innovations in drug development, with a complementary review of medical devices and opportunities for Colombia
Ricardo-Andrés Orozco-Quintero, Simón Villa, Paola Uribe, Carlos Granada, Juan-Felipe Betancur-Pulgarín

242 **Renovación y evolución de las agencias regulatorias en América Latina: cómo promover la investigación clínica**
Renewal and evolution of regulatory agencies in Latin America: how to promote clinical research
Pablo Mandó

250 **Implementación de unidades de investigación clínica en cáncer en Colombia: carga de enfermedad, gasto sanitario, beneficios, barreras y facilitadores en el contexto latinoamericano**
Implementation of clinical research units in cancer in Colombia: disease burden, healthcare expenditure, benefits, barriers and facilitators in the Latin American context
Manuel Enrique González-Fernández, Sandra Aruachán-Vesga, Sindy Pahola Pulgarín, Danis Mestra Rojas, Javier Ospina

269 **Ensayos clínicos institucionales: necesidades y cambios locales hacia la evolución en Colombia**
Institutional clinical trials: needs and local changes towards evolution in Colombia
Vaneza Ávila-Rodríguez, Lina-María Moreno, Daniela Rojas-Mejía, Juana Montoya, David Lasso, Carlos Bonilla-González

282 **Nuevos diseños y desenlaces para estudios clínicos de fase I y II**
New designs and outcomes for phase I and II clinical trials
Leonardo Rojas, Jairo Zuluaga, Andrés F. Cardona

293 **Nuevos diseños de ensayos clínicos que surgen de la medicina de precisión**
Novel clinical trial designs emerging from precision medicine
Laura Ospina, Natalia Sánchez, Andrés Felipe Cardona

ÍNDICE / CONTENTS

ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES

306 **Medidas de resultados reportados por el paciente (PROMs) en estudios clínicos: revisión de la literatura**
Patient-reported outcome measures (PROMs) in clinical studies: a literature review
Sandra Leguizamón, María Paula Montenegro, Liliana Gutiérrez-Babativa, Tomas Romero, Alejandro González-Motta

320 **Estudios clínicos de fase temprana: una revisión narrativa**
Early phase clinical trials: a narrative review
Liliana Gutiérrez-Babativa, Briegel de Las Salas, Andrés F. Cardona

330 **Biomarcadores en ensayos clínicos**
Biomarkers in clinical trials
Jairo Zuluaga, Leonardo Rojas, Diego Lizarazo, Andrés F. Cardona

340 **Ensayos clínicos en niños: cambios que favorecen su ejecución a nivel local y regional**
Pediatric clinical trials: advances facilitating their implementation at the local and regional level
Sonia-María Restrepo-Gualteros, Luis-Fernando Giraldo-Cadavid

350 **Diseños adaptativos para ensayos clínicos: revisión de la literatura**
Adaptive designs for clinical trials: a literature review
Karen González-Cabrera, Diego-Felipe Ballen

358 **Gestión de datos y estadística en ensayos clínicos**
Data management and statistics in clinical trials
Andrés-Felipe Patiño-Benavidez, Javier Amaya-Nieto, Giancarlo Buitrago

368 **Coordinación de estudios clínicos y formación de investigadores: requerimientos para la transformación local**
Clinical trial coordination and investigator training: requirements for local transformation
Briegel De-las-Salas, Liliana Gutiérrez, Andrés F. Cardona

378 **Public policy in clinical research: a necessity for Latin America**
Política pública en investigación clínica: una necesidad para América Latina
Nicolle Wagner-Gutierrez

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN / REFLECTIVE ARTICLE

261 **Cómo crear un programa de investigación clínica exitoso en Colombia: experiencia de la Clínica de la Costa**
How to create a successful clinical research program in Colombia: the experience of Clínica de la Costa
Andrés Angelo Cadena Bonfanti, Joanny Judith Sarmiento Gutiérrez, María Paula Aroca, Camilo Fernández Vega, Ilsy K. Sánchez Juliao, Yannina Rojas Melendez, Alberto José Cadena Bonfanti, Andrés Gustavo Cadena Osorio, Gustavo José Aroca Martínez

MEDICINA

Editorial

Investigación clínica: de la periferia a la autonomía científica en Colombia y América Latina

Clinical research: from the periphery to scientific autonomy in Colombia and Latin America

Andrés F. Cardona[1], Natalia Sánchez[1]*

[1]Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

Recibido: 19 agosto 2026
Aceptado: 20 agosto 2026
Publicado: 16 septiembre 2026

***Correspondencia:** Natalia Sánchez. nsanchez@fctic.org

La investigación clínica no es un lujo académico ni un apéndice de la industria farmacéutica; es el conjunto de actividades científicas que involucran a seres humanos con el objetivo de generar conocimiento aplicable a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades y múltiples condiciones sanitarias complementarias. Según su dimensión, permite generar evidencia pertinente y aplicable a las necesidades individuales de los pacientes, considerando la introducción de nuevos medicamentos y dispositivos, de procedimientos terapéuticos y diagnósticos, la búsqueda de biomarcadores derivados de la investigación básica y de transferencia, y la generación de guías para homogeneizar la práctica clínica. Su desarrollo y evolución se rigen por los principios de buena práctica clínica (sigla en inglés, GCP) bajo la supervisión de los comités de ética.

En 2026, ClinicalTrials.gov registra más de 580.000 ensayos clínicos. Detrás de esa cifra monumental se esconde una inequidad estructural: América Latina, con más del 8% de la población mundial y una carga creciente de enfermedades crónicas, participa en apenas el 3-5% de los estudios globales. Colombia, pese a contar con más de 160 centros certificados en Buenas Prácticas Clínicas, mantiene un promedio casi estático de 88 protocolos radicados ante el INVIMA anualmente y a lo largo de la última década. Esta paradoja, que incluye una capacidad formal instalada frente a un liderazgo científico aún limitado, constituye el punto de partida de este número suplementario de la *Revista Medicina* de la Academia Nacional de Medicina.

Los manuscritos que integran este volumen no se limitan a diagnosticar el problema. Ofrecen un mapa operativo, financiero, regulatorio, metodológico y formativo para transformarlo. El panorama global muestra un crecimiento sostenido impulsado por la oncología (38-41% de los ensayos), las enfermedades cardiometabólicas y la neurología, junto con la

Med 2026; 48(2): 202-204
https://doi.org/10.56050/RM-48-2-01
www.revistamedicina.net

© 2026 Los autores. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia **Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)**. Publicado con index en nombre de Academia Nacional de Medicina de Colombia.

explosión de nuevos modelos de estudio dirigidos a evaluar diferentes anticuerpos conjugados, terapias celulares y diseños adaptativos. Sin embargo, la distribución geográfica revela que Norteamérica y Europa concentran más del 65% de la actividad, mientras que África y América Latina permanecen subrepresentadas. Esta asimetría no es solo estadística: genera datos sesgados que dificultan la extrapolación a poblaciones con ancestría diversa y perpetúa la dependencia tecnológica.

Más allá de la generación de conocimiento, los ensayos clínicos generan valor económico tangible. Estudios recientes en Colombia, España, Italia, Francia, Noruega y Australia demuestran que la participación en protocolos patrocinados genera un ahorro significativo al financiar externamente tratamientos de alto costo, consultas, laboratorios y procedimientos que de otro modo recaerían sobre los sistemas de salud. En Colombia, proyecciones conservadoras estiman que incrementar el reclutamiento de pacientes oncológicos elegibles podría liberar cientos de millones de dólares en un horizonte de cinco años. Estos hallazgos convierten la investigación clínica en una estrategia de sostenibilidad financiera, no solo en un imperativo científico.

El cuello de botella más crítico, sin embargo, no es únicamente financiero, sino también regulatorio y de talento humano. Los tiempos de aprobación varían de 29 días en Chile a 120-150 días en Brasil, con Colombia en un rango intermedio, aunque aún desfavorable. Los procesos secuenciales (sanitarios, éticos y aduaneros) multiplican innecesariamente los plazos. La ausencia de mecanismos formales de *reliance*, de vías expeditas para cubrir necesidades no cubiertas y de ventanillas únicas digitales con revisión paralela limita la atracción de estudios de fase temprana y de diseños innovadores (canasta, sombrilla, plataforma). La reciente modernización impulsada por ANVISA y los esfuerzos de INVIMA constituyen señales alentadoras, pero requieren una institucionalización sostenida y una armonización regional.

Igualmente, el capital humano es determinante. El investigador principal y el coordinador de investigación clínica son las dos piezas más débiles del ecosistema colombiano. La formación en metodología, regulación y ética aplicada permanece marginal en los posgrados médicos. El coordinador de estudios, un profesional esencial para la integridad operativa del ensayo, carece de rutas formativas acreditadas, de reconocimiento institucional y de condiciones laborales que reduzcan la alta rotación. Sin talento humano entrenado y protegido, la certificación de centros se convierte en un trámite administrativo más que en una garantía de calidad.

La medicina de precisión y los biomarcadores añaden una capa de complejidad y de oportunidad. Los protocolos maestros, la aleatorización adaptativa bayesiana, la biopsia líquida y los desenlaces subrogados razonablemente probables permiten evaluar terapias dirigidas a alteraciones raras y acelerar las aprobaciones. Sin embargo, su implementación en países de ingresos medios y bajos enfrenta barreras de acceso a la secuenciación de nueva generación (del inglés, Next Generation Sequencing, NGS), de representatividad genética de las poblaciones latinoamericanas y de marcos de reembolso basados en el valor. Los ensayos institucionales y pragmáticos ofrecen una vía concreta para que hospitales y universidades locales formulen preguntas propias, generen evidencia aplicable a su realidad epidemiológica y territorial, y dejen de actuar exclusivamente como sitios de reclutamiento de agendas definidas en el exterior.

Este número no es un catálogo de problemas, es una invitación activa a la acción. A los investigadores clínicos, a reclamar tiempo protegido, a liderar protocolos institucionales y a formar equipos. A los directivos de instituciones de salud, para convertir las unidades de investigación en estructuras permanentes con gobernanza, datos estructurados y financiación semilla. A los reguladores: completar la transición a ICH E6(R3), implementar la independencia formal y publicar indicadores de desempeño transparentes. A los tomadores de decisiones: invertir en redes multicéntricas que lleguen más allá de las grandes ciudades y alinear la investigación

con las prioridades de carga de enfermedad del país. A la industria y a las organizaciones de investigación por contrato, para que reconozcan que la competitividad de Colombia y de la región depende de la calidad del talento local y de la predictibilidad regulatoria.

Las limitaciones son reales y deben nombrarse sin eufemismos: fragmentación regulatoria, tiempos prolongados, escasa financiación de estudios iniciados por investigadores, desigualdad territorial, débil cultura de investigación en muchas instituciones y la persistente tentación de medir el éxito solo por el número de protocolos activos en lugar de por el liderazgo científico, la calidad metodológica y el impacto en las decisiones sanitarias. Superarlas exige simultaneidad: regulación moderna, talento humano altamente capacitado, financiación y reconocimiento, y redes territoriales para superar la inequidad.

La ciencia que salva vidas no puede seguir siendo un privilegio geográfico. América Latina cuenta con poblaciones diversas, costos competitivos, una carga de enfermedad significativa y una creciente masa crítica de profesionales. Colombia tiene la oportunidad de pasar de ser un anfitrión eficiente de ensayos externos a convertirse en un generador activo de evidencia propia. Este esfuerzo de la *Revista Medicina* constituye una contribución a ese tránsito. Léalo, discútalo, critíquelo y, sobre todo, úselo. La investigación clínica no espera. Nuestro momento para construir soberanía científica es ahora.

MEDICINA

Editorial

¿Qué tan interesantes, novedosos y relevantes son los estudios descriptivos que podemos hacer con recursos propios? - Un aborigen contando su cuento

How interesting, novel, and relevant are the descriptive studies we can conduct using our own resources? - An aborigine telling their story

Mauricio Lema-Medina[1]

[1]Dirección Médica Clínica Astorga, Medellín, Colombia

Recibido: 18 junio 2026
Aceptado: 22 julio 2026
Publicado: 16 septiembre 2026

***Correspondencia:** Mauricio Lema-Medina. mauriciolema@yahoo.com

Recuerdo cuando hice el curso del *British Medical Journal* (BMJ) para investigadores donde apareció el FINER, un acróstico que deben cumplir los estudios para que valga la pena el esfuerzo. Voy a repasarlo aquí brevemente. Factible: posible con los recursos, tiempo y muestra disponibles. Interesante: relevante para el investigador y el equipo. Novedosa: Aporta algo nuevo o confirma/refina evidencia previa. Ética: Respeta principios éticos y aprobación institucional. Relevante: importante para la clínica, la salud pública o el conocimiento científico. Recuerdo también que casi abandoné el curso después de ese primer capítulo. En mi autoevaluación llegué a la conclusión de que tenía varios problemas: la mayoría de las iniciativas de mi grupo en Astorga son pagadas con recursos propios. Esas mismas investigaciones, iniciadas por nosotros, solo logran mostrar nuestras realidades —de interés muy limitado para los demás, como nos lo expresan con claridad los revisores de las revistas. Ni qué decir de la novedad, que se circunscribe a que muchas veces tenemos problemas para adoptar las novedades que son la norma en otras partes. Por el lado ético, estamos bien. Tenemos contratado el comité de ética extrainstitucional, que es además el más estricto del país. Lee la letra menuda de todo, y no deja pasar nada: vertical. Excelente, además. Difícilmente se encuentra la relevancia con todas las limitaciones previamente expresadas.

Nos sentamos a pensar qué podemos aportar a la ciencia, sabiendo que no somos una institución educativa y no nos pagan por publicar cualquier cosa para mejorar nuestro escalafón, como sucede en las universidades públicas. Con nuestros recursos solo podíamos recolectar nuestra información, o con dificultad, la de otras instituciones similares, en lo que nosotros llamamos, no sin rimbombancia, estudios multicéntricos. No tenemos forma de

Med 2026; 48(2): 205-206
https://doi.org/10.56050/RM-48-2-02
www.revistamedicina.net

© 2026 Los autores. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia **Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)**. Publicado con index en nombre de Academia Nacional de Medicina de Colombia.

hacer estudios de intervención que no sean auspiciados por la industria. A uno de los oncólogos de la clínica se le ocurrió un ensayo clínico fácil con una droga barata, con una excelente justificación (anglicismo que se traduce algo así como lógica) y que no requería sino unos pocos cientos de pacientes. Le hicimos el costeo y valía un millón de dólares… Ni modo. Nos quedan los estudios de no intervención. De esos hemos realizado varios: cáncer de colon avanzado, cáncer de ovario, cáncer de pulmón con inmunoterapia en segunda línea, cáncer renal, cáncer de vías biliares, cáncer de mama. Algunos de calidad dudosa, mejorcitos los otros. Solo unos pocos publicados en revistas indexadas. Los otros en revistas que incluso dejaron de existir luego de publicar nuestro trabajo. Un honor dudoso. Fuimos a la sección de sedación de alguna revista por ahí.

Los pares que revisan cada uno de estos estudios nos dicen que los resultados que mostramos son similares a los observados en el mundo y, por lo tanto, no aportan nada. O son inferiores a los reportados en el mundo y, por lo tanto, merecen el escarnio —empezando por el esfuerzo de explicar por qué nuestros hallazgos pueden ser inferiores. Cuando tratamos de ver cómo les va a otros en la región que han publicado sobre estos temas, nos encontramos con que hay un desierto en PubMed de experiencias similares. Y es que, como la realización de muchos de estos es con dinero propio, la mayoría prefiere gastar su dinero en otras cosas. Por ejemplo, una moza. Es más barata. Entonces nos toca presentar nuestras conferencias con la consabida diapositiva de GLOBOCAN para describir nuestra realidad. Infortunadamente, GLOBOCAN no te da información estadio por estadio y otros aspectos que ayuden a una mejor caracterización de las realidades a las que nos enfrentamos. O depender de la Cuenta de Alto Costo (CAC), que antes detestaba (la odio menos últimamente).

Siempre que terminamos uno de estos estudios, nos damos cuenta de que sabemos menos que quienes nos revisan, nuestro inglés es insuficiente, no caracterizamos bien a nuestros pacientes, no delimitamos bien el problema, sobreinterpretamos nuestras fortalezas y debilidades. En fin, se llega a la conclusión de que uno es una excreción corporal perineal (use su imaginación para establecer en cuál estoy pensando) y lo que hizo no vale la pena.

Pese a ello, SIEMPRE han sido publicados. Luego de varias revisiones, luego de varios rechazos que nos fuerzan a cambiar de revista, luego de pagar por revisión de estilo donde nos cambian los “in” por “on”, los “on” por “at”, los “at” por “in” —que todo significa lo mismo para nosotros, aborígenes latinoamericanos que usamos la palabra en para describir todos ellos… Vemos la publicación en la revista online (*journal online*); nadie la tiene en papel y vemos que quedó bonita. Que el nombre de esos quijotes que nos acompañaron esté ahí junto con los nuestros. Que las tablas son claras y atractivas. Que las conclusiones son modestas, pero ciertas. Si está en una revista indexada, la próxima vez que se busque en PubMed (www.pubmed.gov) —ya habrá algo que decir sobre nuestra realidad. Y es allí, justo cuando uno está a punto de decir “no lo vuelvo a hacer”, que se da cuenta de que el BMJ tenía razón: una investigación debe satisfacer el FINER, y esas cosas que nosotros hacemos son factibles pese a nuestras limitaciones económicas, muestran nuestra interesante realidad que es novedosa para el mundo, con ética, y son relevantes para por lo menos iniciar conversaciones que continuarán en el tiempo con otros estudios de cada vez mejor calidad y mayor envergadura.

MEDICINA

Editorial

El panorama actual de los ensayos clínicos

The current landscape of clinical trials

Liliana Gutiérrez[1,*], Briegel de las Salas[1], Natalia Sanchez[1], Andrés F. Cardona[1]

[1]Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

Recibido: 18 junio 2026
Aceptado: 22 julio 2026
Publicado: 16 septiembre 2026

***Correspondencia:** Liliana Gutiérrez. lgutierrez@fctic.org

"La investigación clínica no es un lujo; es una necesidad fundamental si queremos mejorar la atención médica y reducir el sufrimiento humano de forma sistemática y ética"

International Journal for Equity in Health (2018)

En 2026, ClinicalTrials.gov registra 583.905 ensayos clínicos, un número que refleja el mayor esfuerzo colectivo de la investigación biomédica en la historia[1]. Sin embargo, detrás de esta cifra se esconde la compleja realidad de un sistema que avanza de manera consistente en los países de altos ingresos, mientras rezaga en los de capacidades económicas medias y bajas. La historia moderna de los ensayos clínicos comenzó en la segunda mitad del siglo XX. Aunque existen antecedentes, fue en 1946 cuando se realizó el primer ensayo controlado aleatorizado con estreptomicina para el tratamiento de la tuberculosis. A partir de los años cincuenta, se consolidaron los principios éticos (el Código de Núremberg y la Declaración de Helsinki) y los metodológicos que hoy consideramos estándar a nivel global. El gran salto cuantitativo ocurrió en 2004, tras la decisión del *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) de exigir el registro previo de cada estudio para la publicación posterior de sus resultados[2]. A partir de la década de los 2000, la evolución resultó vertiginosa; de los 3.294 ensayos registrados para esta fecha se pasó a más de 15.000 en 2005 y decenas de miles en los últimos veinte años. La pandemia de COVID-19 marcó un hito histórico en 2021, seguida de una ligera estabilización y, posteriormente, de un crecimiento sostenido[3]. Durante este periodo, la comunidad científica adoptó nuevas formas de diseminar la investigación, lo que derivó en un aumento sin precedentes de los "preprints" (prepublicaciones) y de los estudios clínicos revisados por pares. En este sentido, desde el 1 de enero de 2020 hasta agosto de 2024 se habían publicado 718.660 artículos relacionados con el COVID-19, lo que representó el 3,6% de la producción científica global en ese periodo[4]. El pico de estudios y

Med 2026; 48(2): 207-215
https://doi.org/10.56050/RM-48-2-03
www.revistamedicina.net

© 2026 Los autores. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia **Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)**. Publicado con index en nombre de Academia Nacional de Medicina de Colombia.

publicaciones ocurrió entre 2020 y 2022, cuando se publicaron más de 10.000 nuevas por mes[4-6]. Un análisis adicional demostró que el tiempo entre la recepción de los estudios para evaluación pareada y la publicación de los artículos se redujo en un 50%, pasando, en promedio, de 117 días a menos de 60[4].

Hoy, la distribución de los ensayos clínicos por fases favorece los estudios que evalúan la eficacia y la seguridad (fase II; 28-32%), seguidos por aquellos dirigidos a valorar la efectividad (fase III; 18-22%) y por las fases tempranas (fase I; 12-15%), mientras que los ensayos posteriores a la comercialización (fase IV) representan cerca del 15% (**Tabla 1**). Además, alrededor del 28% de los estudios clínicos incluyen la evaluación de dispositivos biomédicos, intervenciones conductuales o educativas y modelos cuasiexperimentales o pragmáticos. Las enfermedades crónicas no transmisibles concentran el 81% de los estudios y la oncología sigue siendo, con diferencia, el área dominante (38-41%). Le siguen las enfermedades cardiometabólicas, las patologías y las enfermedades neurológicas[7,8]. Según el informe *Global Oncology Trends 2025* de IQVIA, el inicio de nuevos ensayos clínicos en cáncer alcanzó 2.162 en 2024, un 58% más que hace una década (alrededor de 1.370 en 2014) y un 12% más que en 2019[9]. El pico de ensayos clínicos en cáncer se registró en 2021, seguido de una ligera contracción posterior a la pandemia y de un ascenso progresivo a partir de 2024, debido a la explosión de nuevas modalidades terapéuticas, incluyendo anticuerpos conjugados con fármacos (ADCs), anticuerpos biespecíficos (35% de los ensayos registrados entre 2015 y 2024), terapias celulares y génicas, y nuevos modelos de inmunoterapia[9]. La globalización también ha desempeñado un papel dominante con la expansión de China y el posicionamiento de los Estados Unidos, que lideran con un incremento anual promedio de 266 ensayos clínicos nuevos registrados al año entre 2000 y 2021. El envejecimiento progresivo de la población y la creciente incidencia de esta enfermedad han permitido una notable inversión en biotecnología (las empresas emergentes fueron responsables del 53% de los estudios clínicos registrados en 2024), lo que ha permitido amplificar el mercado de la investigación clínica en esta área en alrededor de 15-32 mil millones de dólares para 2025, con una tasa compuesta de crecimiento anual (CARG, por su sigla en inglés) del 5-8%[9].

Por otra parte, las enfermedades cardiometabólicas (enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, ataque cerebrovascular, diabetes tipo 2, obesidad, dislipidemias, esteatohepatitis no alcohólica) también han experimentado un crecimiento sostenido. Según GlobalData, el número de nuevos ensayos en este ámbito aumentó un 68% entre 2015 y 2024. El mercado de los estudios para las enfermedades cardiovasculares se situó en 6,3 mil millones de dólares en 2025 con una CAGR histórica cercana al 6%[10]. Este auge está relacionado

Tabla 1. Distribución por fase a nivel global (porcentajes aproximados).

Fase	% Aproximado del total	Número estimado (escala CT.gov)	Comentario
Fase I / Fase Temprana 1	12–15 %	~70.000–87.000	Enfoque en seguridad, cohortes pequeñas
Fase II	28–32 %	~163.000–186.000	Categoría más numerosa (115.753 identificados en ICTRP)
Fase III	18–22 %	~105.000–128.000	Ensayos pivotales de eficacia
Fase IV	12–15 %	~70.000–87.000	Post-comercialización
No Aplicable	23–28 %	~134.000–163.000	Dispositivos, conductuales, observacionales

con la propagación de la obesidad (más de 1.000 millones de adultos afectados a nivel global) y con el éxito de los agonistas de GLP-1, que han multiplicado por cinco el número de ensayos en la última década. Los activos derivados de los estudios sobre enfermedades cardiometabólicas crecieron un 13% en los últimos cinco años, con un énfasis particular en la insuficiencia cardíaca, la diabetes y la enfermedad renal crónica[11]. Un estudio realizado en China entre 2009 y 2021 demostró un aumento sostenido en el número de estudios para estas dos indicaciones, reflejo de la creciente globalización de la investigación clínica[11].

En neurología (enfermedades como el Alzheimer, Parkinson, esclerosis múltiple, epilepsia, enfermedad cerebrovascular y trastornos neuromusculares), el desarrollo de los ensayos clínicos alcanzó su culmen en 2024, cuando se generaron 605 estudios nuevos (11% del total mundial) y una cifra que superó por primera vez los 3.400 estudios para el quinquenio[11]. Históricamente, el número de estudios clínicos maduros se duplicó entre 2008 y 2017, incluyendo el uso de nuevas tecnologías digitales (sensores wearables) para la epilepsia, la esclerosis múltiple y el Parkinson, enfermedades que aumentaron su CARG en >35% entre 2010 y 2020[11]. En este sentido, el mercado de la investigación clínica se valoró en 5,8-6,8 mil millones de dólares a nivel global en 2025, cifra que se proyecta entre 8,4 y 12,5 mil millones de dólares para 2030-2035[11]. Para este segmento patológico particular, los mayores promotores poblacionales están relacionados con el envejecimiento poblacional (14 millones de casos nuevos de Alzheimer solo en Estados Unidos para 2060), el notable avance en biomarcación y neuroimágenes, el uso de terapias génicas y aprobaciones recientes como el lecanemab y el donanemab para el Alzheimer. Sin embargo, en este escenario, las tasas de éxito clínico siguen siendo bajas (~6-8% para patologías neurodegenerativas vs. 10-15% en oncología) debido a limitaciones como la penetración de los medicamentos en el sistema nervioso central, la baja predictibilidad de los modelos animales y las dificultades para realizar cultivos celulares en las fases preclínicas[11]. En conjunto, estas tres áreas de investigación concentran la mayor inversión farmacéutica debido a su alta prevalencia y a su potencial de retorno. En este sentido, el mercado global de los ensayos clínicos crecerá de ~66-89 mil millones de dólares en 2025 a 144-175 mil millones de dólares en 2035, con una CAGR general de 6,5-8,3%[12,13]. Factores comunes de la globalización progresiva incluyen la descentralización, la introducción de múltiples herramientas logísticas basadas en inteligencia artificial (IA) para optimizar el reclutamiento y el análisis, y la creciente colaboración público-privada. No obstante, persisten diversos desafíos compartidos, entre ellos el costo creciente, la diversidad étnica en el reclutamiento y la heterogeneidad de las regulaciones éticas.

Hasta 2035, se esperan proyecciones alcistas moderadas pero sostenidas. Para oncología, el mercado podría superar los 50-60 mil millones de dólares (CAGR ~7-8%), impulsado por la creciente inclusión de terapias personalizadas y el acceso en países emergentes, donde el inicio de nuevos estudios, podría crecer 4-6% anual si se mantiene la innovación. En las enfermedades cardiometabólicas, la CAGR de ~6% llevaría la inversión en ensayos clínicos a 10-12 mil millones de dólares, relacionada particularmente con la expansión de las nuevas indicaciones de los inhibidores de GLP-1 a la prevención primaria y secundaria, lo que podría impactar a 55 millones de diabéticos en Estados Unidos solo para 2030. En conjunto, el envejecimiento global (más de 2 mil millones de personas >60 años para 2050), la carga en AVADs (Años de Vida Ajustados por Discapacidad) para estas enfermedades y los avances biotecnológicos (CRISPR, terapia génica y celular, organoides, IA predictiva) sustentarán un crecimiento acumulado del 50-80% en el volumen de ensayos en las próximas dos a tres décadas[12,13].

En promedio, el costo de desarrollar un nuevo medicamento oscila entre 1.500 y 2.800 millones de dólares. La mayor parte de esta inversión se concentra en las fases avanzadas de la investigación, ya que mientras un ensayo Fase I puede

costar entre 20 y 50 millones de dólares, los estudios maduros pueden superar los 200-700 millones de dólares[12]. La distribución geográfica de la investigación clínica revela el grado de inequidad a escala global. Norteamérica (principalmente Estados Unidos) concentra el 43-50% de los ensayos clínicos, seguida por la región del Pacífico Occidental (China, Japón, Corea del Sur e India) con el 25-30%, Europa con el 20-25%, el Sudeste Asiático con el 8-12%, América Latina y el Caribe con apenas el 3-5% y África con menos del 2%[9]. Aunque China e India han experimentado un crecimiento espectacular en la última década, la brecha entre los países de altos ingresos y el resto del mundo sigue siendo dramática. Muchas regiones con alta carga de enfermedad (África y América Latina) participan de manera limitada en la generación de evidencia que luego determina el acceso a nuevas indicaciones y tratamientos. Este desequilibrio no solo representa una variable estadística, sino que constituye un vacío ético y sanitario, ya que los ensayos clínicos que no incluyen poblaciones diversas generan datos sesgados que pueden no ser aplicables en regiones con evidentes diferencias de ascendencia genética, ambientales y socioeconómicas[9,10]. Además, la concentración geográfica limita la capacidad científica de los países de ingresos medios y bajos, perpetuando la dependencia tecnológica. La **Tabla 2** y la **Figura 1** detallan la distribución de los ensayos clínicos a nivel global por enfermedad y por área terapéutica.

En 2026, los ensayos clínicos siguen siendo el motor indiscutible del progreso biomédico. Pero el verdadero desafío del futuro no es solo aumentar su número, sino democratizar su ejecución. Se necesita con urgencia una mayor inversión en infraestructura de investigación en el sur global, incentivos regulatorios para la realización y ejecución de ensayos inclusivos y mecanismos de colaboración que garanticen que los beneficios del conocimiento científico lleguen a quienes más lo necesitan.

Porque la ciencia que salva vidas no puede ser un privilegio geográfico. Debe ser, por definición, un bien común de la humanidad.

Puntos críticos para el desarrollo de ensayos clínicos en 2026

- **Adopción acelerada y validación de la Inteligencia Artificial**

La inclusión de la IA como herramienta de apoyo en la gestión de los ensayos clínicos no es opcional. En 2026, más del 56% de las compañías farmacéuticas la utilizan como parte de sus estrategias principales para optimizar el reclutamiento, facilitar el diseño de estudios adaptativos, el monitoreo en tiempo real y el análisis de datos. El punto crítico, por el momento, es pasar de la experimentación a la validación regulatoria (FDA/EMA) y garantizar la operatividad y la homogeneización global para evitar sesgos y ganar confianza clínica.

Tabla 2. Distribución por enfermedad / área terapéutica (principales áreas).

Posición	Área Terapéutica / Enfermedad	% Aproximado de Ensayos	Comentario
1	Oncología	38–41 %	Dominante en todas las fases (tumores sólidos y hematología)
2	Cardiovascular / Metabólica	12–15 %	Incluye diabetes y obesidad
3	Neurología / SNC	10–12 %	Uno de los de mayor crecimiento
4	Enfermedades Infecciosas	8–10 %	Históricamente influido por COVID-19
5	Inmunología / Autoinmunes	7–9 %	Artritis reumatoide, etc.
—	Enfermedades no transmisibles (total)	81 %	Según categorización ICTRP

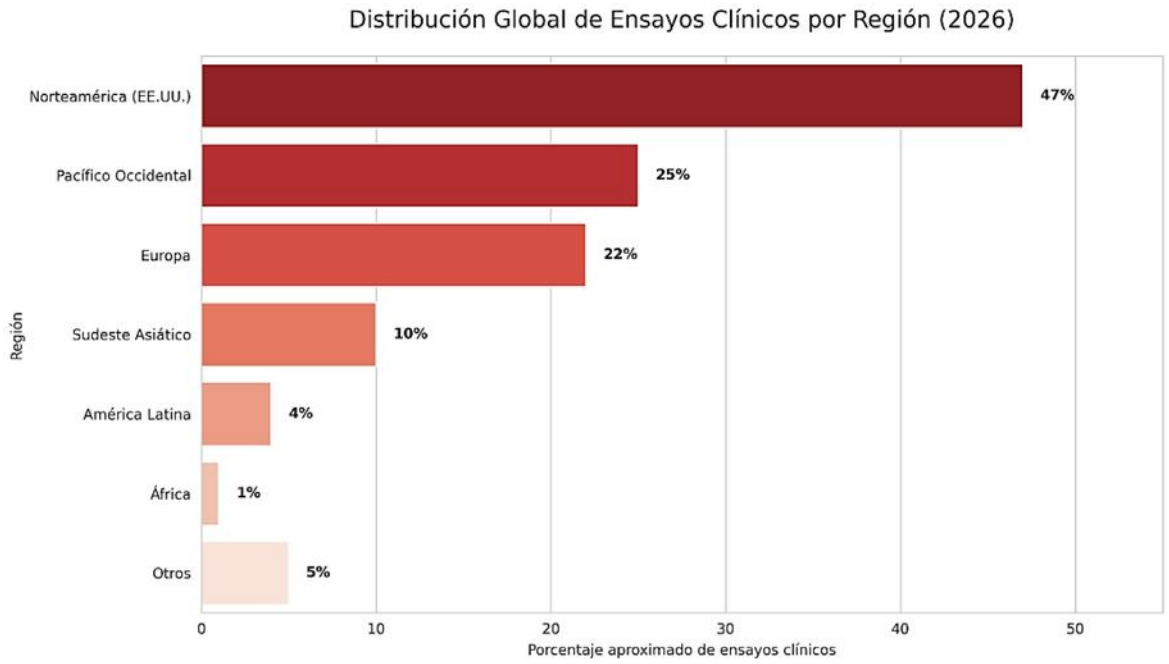


Figura 1. Distribución regional (por ubicación / Regiones de la OMS).

- **Transición hacia ensayos descentralizados y virtuales (DCTs**)

Los ensayos híbridos y totalmente descentralizados representan actualmente más del 30% de los nuevos registros. El reto principal es la homogeneización de la infraestructura tecnológica, la capacitación de los investigadores y la garantía de la calidad de los datos cuando los pacientes participan desde casa. La integración de los dispositivos portátiles, el ePRO y la telemedicina constituye la clave para el éxito.

- **Equidad, diversidad e inclusión poblacional y geográfica**

Norteamérica y Europa siguen concentrando más del 65% de los ensayos clínicos. En la actualidad, es crítico aumentar la participación activa de poblaciones con ancestría diversa provenientes de África, América Latina y Asia, así como de diversos grupos subrepresentados (variaciones étnicas, genéticas y socioeconómicas), para que los resultados sean extrapolables a nivel global (consideraciones farmacogenómicas, diseño de biomarcadores ajustados entre poblaciones, evaluación adaptable de la toxicidad).

- **Integración de datos del mundo real (RWD/ RWE) con evidencia tradicional**

Diversas agencias reguladoras (FDA, EMA, ANVISA) exigen cada vez más evidencia híbrida. El punto crítico para su inclusión dinámica es la estandarización de la calidad de los datos del mundo real, la interoperabilidad entre plataformas para la captura de información y el desarrollo de marcos regulatorios específicos que no comprometan la fortaleza científica.

- **Sostenibilidad económica, ética y regulatoria**

Actualmente, los mayores desafíos se concentran en reducir los tiempos de ejecución, la ventana de reclutamiento y los costos sin sacrificar la seguridad. Además, impactar en la posibilidad de armonizar las regulaciones internacionales, proteger la privacidad de los datos y establecer marcos éticos claros para el uso de gemelos digitales, ensayos *in silico* y terapias avanzadas.

Impacto actual de la IA en el desarrollo de los ensayos clínicos

La IA se ha convertido en uno de los principales aceleradores de la investigación clínica. En la actualidad, más de la mitad de las organizaciones farmacéuticas multinacionales y de las Organizaciones de Investigación por Contrato (Contract Research Organizations – CROs) utilizan herramientas de IA en alguna fase de los ensayos clínicos, y se espera que la adopción supere el 30% del mercado global de investigación en salud para 2030[14]. En este sentido, el mercado mundial de las herramientas de IA aplicada a la investigación clínica crecerá de 3.800 millones de US dólares en 2025 a 5.500 millones en 2026, y se proyecta alcanzar los 120.000 millones de US dólares para 2034 (CAGR 47,1%)[15]. La **Tabla 3 presenta** los principales impactos de la IA según la fase de desarrollo de la investigación clínica.

Estado actual del desarrollo y evolución de los ensayos clínicos en países de ingresos medios y bajos (LMICs)

Actualmente, ClinicalTrials.gov y el ICTRP (Organización Mundial de la Salud) registran más de 580.000 estudios desarrollados en 225 países. Sin embargo, las regiones con ingresos medios y bajos (Low and Middle Income Countries), que albergan el 80% de la población mundial y soportan la mayor carga de enfermedad (cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes, patologías infecciosas y tropicales desatendidas), participan de forma marginal en la investigación clínica global. En general,

Tabla 3. Principales impactos de la IA según la fase de desarrollo en investigación clínica.

Etapa del ensayo	Impacto de la IA	Beneficios cuantitativos (datos 2025-2026)	Ejemplos
Diseño del protocolo	Optimización de criterios de inclusión/exclusión, simulación con datos del mundo real y diseño adaptativo	Reducción de complejidad del protocolo y tiempo de diseño	Mejora de la selección de sitios y predicción de duración del reclutamiento (McKinsey)
Reclutamiento de pacientes	Identificación automatizada en historias clínicas electrónicas y pareamiento preciso de candidatos	Aumento del 10-20% en el reclutamiento efectivo (cribado de 110 a 24 minutos), reducción en la tasa de fallos de selección de 398% a 12.8%	Identificación de pacientes quince veces más rápida y reducción de la carga de trabajo en la coordinación (85-90% (9)
Ejecución y monitoreo	Monitoreo basado en riesgo, alertas en tiempo real y seguimiento continuo	Reducción de costos administrativos hasta 15-20% (ejecución de los estudios hasta diez meses más rápidos)	Piloto de "ensayos clínicos en tiempo real" con AstraZeneca y Amgen (2026) (FDA)
Análisis de datos y seguridad	Análisis automatizado de datos masivos, detección de señales de seguridad y predicción de resultados	Reducción de errores en >50% (mayor precisión en la captura de datos)	>70 % de los usuarios reportan mejoras en velocidad y precisión de datos (Medidata)
Resultados y aprobación	Ensayos virtuales (*in silico*) y predicción de éxito con gemelos digitales	Reducción de fallos en fase III (disminución del tamaño muestral y de costos)	Ensayos virtuales predicen éxito en insuficiencia cardíaca y enfermedades neurodegenerativas

solo representan entre el 10% y el 12% del total de ensayos clínicos en curso, lo que revela una profunda desigualdad estructural persistente entre la necesidad sanitaria y la generación de evidencia científica[13]. África subsahariana concentra menos del 2% de los estudios, mientras que América Latina y el Caribe aportan entre el 3% y el 5%. El Sudeste Asiático, liderado por India (94.141 ensayos acumulados), alcanza el 12% y muestra el crecimiento más dinámico, al igual que Brasil, México, Sudáfrica, Chile, Perú y Nigeria, países con mayor actividad relativa[13].

La evolución histórica muestra un cambio progresivo entre 1999 y 2010, momento en el que la participación de los LMICs era marginal (<5%), y luego, con un crecimiento sostenido desde 2011, principalmente impulsado por la reducción en los costos operativos (<30-40%) respecto de los Estados Unidos y Europa, por la disponibilidad de grandes poblaciones heterogéneas y con mixtura génica, menor cantidad de estudios competitivos, alta carga de enfermedad, beneficios comerciales estratégicos y facilidad para el estudio de subgrupos específicos[13]. En este sentido, la pandemia del COVID-19 marcó un punto de inflexión para los estudios sobre vacunas y tratamientos en desarrollo para la infección, especialmente en Brasil y Sudáfrica, lugares donde se demostró una enorme capacidad de respuesta.

En cuanto a la distribución por fases, los LMICs participan predominantemente en estudios fase II y III. Al igual que en sus opuestos de altos ingresos, la oncología representa el ámbito dominante, seguida por las enfermedades cardiometabólicas e infecciosas y por la valoración de vacunas, quizás debido al sesgo de prevalencia de enfermedades transmisibles como el VIH, la malaria y la tuberculosis. En las áreas geográficas con mayor limitación de acceso a la investigación clínica, los principales desafíos siguen siendo estructurales, dada la escasez de sitios certificados, de investigadores con formación en Buenas Prácticas Clínicas (BPCs) y de sistemas robustos de monitoreo y de farmacovigilancia activa[7]. Además, regiones como América Latina presentan escenarios regulatorios heterogéneos y, en muchos casos, burocráticos.

Este año, América Latina continúa el proceso de consolidación como región emergente, aunque la mayoría de los 16.000 estudios registrados se concentran en Brasil, México, Colombia y Argentina. Desde la pandemia, que actuó como catalizador, se observó una aceleración en el número de estudios patrocinados por la industria farmacéutica (5.130 estudios nuevos en diez países de la región), especialmente en los países con mayor población, mientras que Chile destacó por su densidad de sitios de reclutamiento por millón de habitantes[13]. En este escenario, la CEPAL estima que la región podría cuadruplicar su participación actual si se superan diversas barreras esenciales. En cuanto a la inversión, el mercado de los ensayos clínicos en América Latina generó 1.513 millones de dólares en 2025, y se proyecta que alcanzará los 2.781 millones de dólares en 2033 (CARG 8,2%). En esta dimensión, las principales fortalezas de la región son la diversidad poblacional y étnica para promover la ejecución de estudios inclusivos, la densidad urbana, el alto volumen de pacientes ambulatorios sin aseguramiento y las mejoras regulatorias en países como Brasil y México[12]. Además, América Latina cuenta con profesionales altamente calificados y centros de excelencia en expansión. Las principales limitaciones siguen concentradas en la dependencia de los promotores externos, en la heterogeneidad regulatoria, en la infraestructura insuficiente y en la escasa inversión local para promover la investigación institucional o iniciada por los investigadores[16],

En conclusión, los ensayos clínicos representan un paso esencial para el desarrollo de nuevas intervenciones biomédicas, con un panorama en constante diversificación que abarca numerosos y novedosos diseños de estudio, objetivos y metodologías. A lo largo de los años, estas características han evolucionado significativamente desde los ensayos controlados con asignación aleatoria tradicionales hasta los diseños adaptativos, los ensayos descentralizados y el uso de evidencia del mundo real[9].

Esta innovación está impulsada por la necesidad de mejorar la eficiencia y la competitividad de la investigación clínica y de llevar a cabo estudios más centrados en las necesidades de los pacientes y en las complejidades de la medicina moderna. Sin embargo, los ensayos clínicos se enfrentan a numerosos desafíos, entre ellos las consideraciones éticas, el equilibrio entre riesgo y beneficio y la captación y retención de los participantes. En un mundo donde las limitaciones económicas no deben convertirse en limitaciones científicas, el desarrollo de ensayos clínicos en entornos con recursos limitados deja de ser una opción periférica para convertirse en el impulsor de una investigación más eficiente, diversa, inclusiva y, sobre todo, más justa para las poblaciones que históricamente han quedado al margen del avance médico.

La Revista Medicina de la Academia Nacional de Medicina quiere trascender su función como simple vehículo de difusión para convertirse en un motor activo del desarrollo científico, al publicar, con rigor, visibilidad y estándares elevados, una serie de artículos dedicados a impulsar y cultivar el ecosistema de la investigación clínica local para generar conocimiento, transformar la práctica clínica y acercar soluciones efectivas a las poblaciones que más las necesitan.

Financiación

El presente trabajo no recibió financiación externa

Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de igual manera con el material científico e intelectual, análisis de los datos y redacción del manuscrito.

Conflictos de interés

Liliana Gutiérrez, Briegel de las Salas, William Mantilla y Andrés F. Cardona han tenido relación como investigadores, subinvestigadores o coordinadores institucionales de múltiples ensayos clínicos de fases I-III con diferentes promotores internacionales.

Uso de herramientas de inteligencia artificial

Los autores declaran que no se ha utilizado ninguna herramienta de inteligencia artificial (como ChatGPT, Copilot, Gemini, u otras) en la redacción, análisis o revisión de este artículo.

Referencias

1. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000 Feb 29 -. [citado 2026 mayo 26]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/
2. Bhatt A. Evolution of clinical research: a history before and beyond james lind. Perspect Clin Res. 2010 Jan;1(1):6-10.
3. Fernández-González L. Registering transparency: the making of the international clinical trial registry platform by the world health organization (2004-2006). Global Health. 2023;19(1):71. doi: 10.1186/s12992-023-00970-5. Disponible en: https://globalizationandhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12992-023-00970-5
4. Horbach SPJM. Pandemic publishing: medical journals strongly speed up their publication process for Covid-19. Quant Sci Stud. 2020;1:1056-1057.
5. Bauchner H, Fontanarosa PB, Golub RM. Editorial Evaluation and Peer Review During a Pandemic: How Journals Maintain Standards. JAMA. 2020 Aug 4;324(5):453-454. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jama.2020.11764.
6. Addis A, Genazzani A, Trotta MP, Magrini N; Italian Medicines Agency's Scientific Committee and COVID-19 Crisis Unit. Promoting Better Clinical Trials and Drug Information as Public Health Interventions for the COVID-19 Emergency in Italy. Ann Intern Med. 2020 Oct 20;173(8):654-655. Disponible en: https://doi.org/10.7326/M20-3775.
7. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2006 – . [citado 2026 mayo 26]. Disponible en: https://www.who.int/tools/clinical-trials-registry-platform
8. Casolino R, Tatah L, Charnaud S, Santero M, Ilbawi A, Ross AL. The WHO global landscape of cancer clinical trials. Nat Med. 2025 Sep;31(9):2901-2912. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41591-025-03926-x.
9. IQVIA Institute. Global oncology trends 2025 [Internet]. Parsippany (NJ): IQVIA; 2025 May 22 [citado 2026 May 26]. Disponible en: https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/global-oncology-trends-2025
10. Precedence Research. Cardiovascular clinical trials market size, share & trends analysis report [Internet]. 2025. Disponible en: https://www.precedenceresearch.com/cardiovascular-clinical-trials-market
11. Future Market Insights. Neurology clinical trials market [Internet]. 2025. Disponible en: https://www.futuremarketinsights.com/reports/neurology-clinical-trials-market
12. Global Market Insights Inc. Clinical trials market size & share 2026-2035 [Internet]. Selbyville (DE): Global Market

Insights; 2025. Disponible en: https://www.gminsights.com/industry-analysis/clinical-trials-market

13. Grand View Research. Clinical trials market size, share & trends analysis report, 2025-2033 [Internet]. San Francisco (CA): Grand View Research; 2025. Disponible en: https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/global-clinical-trials-market
14. Cascini F, Beccia F, Causio FA, Melnyk A, Zaino A, Ricciardi W. Scoping review of the current landscape of AI-based applications in clinical trials. Front Public Health. 2022 Aug 12;10:949377. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.949377.
15. Askin S, Burkhalter D, Calado G, El Dakrouni S. Artificial Intelligence Applied to clinical trials: opportunities and challenges. Health Technol (Berl). 2023;13(2):203-213. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s12553-023-00738-2.
16. Alemayehu C, Mitchell G, Nikles J. Barriers for conducting clinical trials in developing countries- a systematic review. Int J Equity Health. 2018 Mar 22;17(1):37. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12939-018-0748-6.

MEDICINA

Editorial

La revolución de la Inteligencia Artificial (IA) en el desarrollo de ensayos clínicos

The Artificial Intelligence (AI) revolution in clinical trial development

Carlos Alberto Trujillo[1], Natalia Sánchez[2]*

[1]Dirección ejecutiva, Firmware SAS, Bogotá, Colombia

[2]Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

Recibido: 18 junio 2026

Aceptado: 22 julio 2026

Publicado: 16 septiembre 2026

***Correspondencia:** Natalia Sánchez. nsanchez@fctic.org

Los ensayos clínicos constituyen el punto de inflexión entre las hipótesis biológicas que sustentan una intervención y su validación terapéutica en la práctica médica. En ellos se define no solo si un fármaco o una tecnología funciona, sino también para quién, en qué condiciones, con qué riesgos y con qué valor comparativo frente a las alternativas disponibles. Por esa razón, cualquier transformación tecnológica en los ensayos clínicos tiene implicaciones directas en la calidad de la evidencia, la toma de decisiones regulatorias, la sostenibilidad de los sistemas de salud y la confianza social en la innovación biomédica[1].

El recorrido del ensayo clínico

Aunque en el lenguaje corriente se habla de "ensayo clínico" como una unidad, en realidad se trata de una secuencia escalonada de fases con objetivos metodológicos distintos. La FDA y el NIH reconocen fases tempranas de investigación, así como las fases 1, 2, 3 y 4 de los ensayos clínicos, cada una orientada, con diferente énfasis, a la evaluación de la seguridad, la dosificación, la actividad biológica, la eficacia comparativa y la vigilancia poscomercialización. Esta arquitectura secuencial explica por qué los retrasos acumulados en el reclutamiento, el monitoreo, el análisis de datos o la documentación regulatoria afectan todo el ciclo de desarrollo terapéutico[1].

Más que una simple cronología, esta línea de tiempo expresa un proceso de reducción progresiva de la incertidumbre. En las fases iniciales predomina la pregunta por la seguridad; en las intermedias, por la plausibilidad terapéutica; y en las avanzadas, por la magnitud del beneficio clínico, la generalización de los resultados y la relación riesgo-beneficio en condiciones de uso más próximas al mundo real. La **Figura 1** detalla las fases de los ensayos clínicos.

Med 2026; 48(2): 216-219

https://doi.org/10.56050/RM-48-2-04

www.revistamedicina.net

© 2026 Los autores. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia **Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)**. Publicado con index en nombre de Academia Nacional de Medicina de Colombia.



Figura 1. Transformación e impacto de la IA en las fases del desarrollo clínico.

Fases tempranas: diseño, selección y predicción

La primera revolución que ofrece la inteligencia artificial ocurre antes y durante las fases tempranas, allí donde se decide la forma misma del ensayo. Modelos predictivos, aprendizaje automático y simulaciones *in silico* permiten optimizar criterios de inclusión y exclusión, estimar tamaños de muestra, explorar dosis plausibles y anticipar escenarios de fracaso antes de exponer grandes poblaciones a intervenciones aún inciertas. En este plano, la IA no reemplaza el razonamiento farmacológico ni la estadística clínica, pero sí amplía la capacidad de integrar datos históricos, historias clínicas electrónicas, información ómica y evidencia del mundo real para diseñar protocolos menos rígidos y potencialmente más informativos.

En este contexto, Trial Pathfinder demostró en estudios oncológicos que muchos criterios tradicionales de elegibilidad restringían innecesariamente la participación y podían flexibilizarse con apoyo analítico sin una pérdida evidente de seguridad. En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, ese enfoque permitió más que duplicar la población elegible, un hallazgo de enorme importancia porque vincula la IA no solo con la eficiencia operativa, sino también con una mayor representatividad clínica. Esta es una corrección metodológica de fondo: ensayos más inclusivos pueden producir evidencia más útil para la práctica real y menos dependiente de poblaciones idealizadas[2].

Fases 1 y 2: reclutamiento y medicina de precisión

En la transición desde la seguridad inicial hacia la señal terapéutica, el cuello de botella más persistente sigue siendo el reclutamiento. Solo una pequeña fracción de pacientes potencialmente elegibles participa en ensayos clínicos, y gran parte del tiempo operativo se dedica a revisar manualmente criterios complejos, frecuentemente expresados en lenguaje libre o distribuidos en múltiples fuentes clínicas. Aquí, los grandes modelos de lenguaje y otras herramientas de procesamiento del lenguaje natural ya muestran una utilidad concreta: extraen criterios, contrastan datos de pacientes con protocolos y

priorizan candidatos a una velocidad muy superior a la de la revisión humana[1].

TrialGPT, desarrollado en el ecosistema del NIH, alcanzó una precisión del 87,3% para evaluar la elegibilidad a nivel de criterio y redujo el tiempo de cribado en un 42,6%, acercándose al desempeño de expertos humanos en tareas de tamizaje oncológico. Estos resultados no autorizan una delegación ciega, pero sí sustentan el uso de la IA como apoyo en la selección, sobre todo cuando el volumen documental y la complejidad del protocolo exceden la capacidad operativa de los equipos de investigación. En paralelo, la integración de datos genómicos y multiómicos fortalece la estratificación de los participantes y la medicina de precisión, especialmente en oncología, donde la respuesta terapéutica depende de cada vez más de firmas moleculares y no solo de categorías clínicas amplias[3].

Fase 3: monitoreo, adaptabilidad y análisis a gran escala

La fase 3 representa el momento de mayor exigencia logística, estadística y regulatoria en el desarrollo clínico. En ella, la IA se vuelve especialmente relevante para el monitoreo remoto, la detección temprana de eventos adversos, la predicción de abandono, la verificación de adherencia y el análisis de grandes volúmenes de datos estructurados y no estructurados provenientes de múltiples sitios de investigación. Esta expansión se ha visto favorecida por la maduración de los ensayos descentralizados y por el uso creciente de sensores, *wearables* y plataformas digitales capaces de proporcionar flujos continuos de información clínica.

También en esta fase adquieren interés los diseños adaptativos apoyados por modelamiento predictivo, así como el uso de controles externos, datos sintéticos y gemelos digitales. Sin embargo, aquí conviene distinguir entre madurez operativa y madurez regulatoria: aunque estos recursos pueden mejorar la eficiencia y reducir ciertas cargas del ensayo tradicional, su aceptación depende de demostrar comparabilidad, credibilidad causal y trazabilidad metodológica suficientes para sustentar decisiones clínicas y regulatorias. La tentación de asumir que toda simulación avanzada equivale a evidencia robusta debe resistirse; en investigación clínica, la sofisticación computacional nunca exime de la obligación de probar la validez[3,4].

Fase 4: farmacovigilancia y análisis de datos del mundo real

Después de la aprobación, la IA amplía su utilidad en la farmacovigilancia, el análisis de la seguridad poscomercialización y la evaluación de la efectividad en condiciones reales. El procesamiento automatizado de reportes, historias clínicas, bases administrativas y literatura biomédica permite identificar señales de riesgo, subgrupos de respuesta y eventos adversos infrecuentes con una sensibilidad potencialmente mayor que la de los métodos puramente manuales. En esta etapa, la convergencia entre IA y evidencia del mundo real puede enriquecer las decisiones de cobertura, la actualización de guías clínicas y la vigilancia sanitaria, siempre que la calidad y la interoperabilidad de los datos sean suficientes[4].

Este punto es particularmente relevante para sistemas de salud fragmentados, donde la disponibilidad de una tecnología no garantiza su valor real en la práctica cotidiana. La IA puede contribuir a cerrar esa brecha entre la eficacia experimental y la efectividad poblacional, pero también puede amplificar errores si aprende a partir de registros incompletos, sesgados o mal codificados. Por ello, la farmacovigilancia algorítmica debe entenderse como una extensión de la vigilancia clínica y epidemiológica, no como su sustituto.

Regulación, ética y contexto colombiano

Cuanto más transversal se vuelve la IA en las distintas fases del ensayo clínico, más decisiva resulta la discusión regulatoria. La FDA propuso en 2025 un marco de credibilidad para el uso de IA en decisiones regulatorias sobre medicamentos y biológicos, mientras que la EMA y la FDA acordaron en 2026 principios comunes centrados en gobernanza,

calidad, validación y supervisión humana[4,5]. El consenso emergente es claro: un algoritmo puede ser innovador, pero no será aceptable en investigación clínica si no es auditable, explicable en su contexto de uso y proporcional al riesgo de la decisión que influye.

La OMS ha insistido, además, en que la IA en salud debe regirse por los principios de autonomía, inclusión, transparencia, responsabilidad y sostenibilidad. Aplicados a ensayos clínicos, estos principios obligan a revisar el consentimiento informado para usos secundarios de datos, prevención de sesgos algorítmicos, protección de la privacidad y mecanismos de rendición de cuentas cuando una decisión asistida por IA afecta la elegibilidad, el seguimiento o la seguridad de los participantes[6].

En Colombia, este debate adquiere un matiz adicional: la infraestructura regulatoria y ética ha sido diseñada primordialmente para la investigación convencional, de modo que la incorporación de monitoreo remoto, algoritmos adaptativos y análisis automatizados exige una actualización normativa, el fortalecimiento de capacidades institucionales y criterios locales de validación. Para América Latina, la promesa de la IA en ensayos clínicos es inseparable de una pregunta sobre la soberanía científica. La región puede beneficiarse de herramientas que aceleren el reclutamiento, hagan más eficientes los centros de investigación y mejoren la calidad del seguimiento, pero también corre el riesgo de aportar datos y pacientes sin desarrollar simultáneamente capacidad propia de auditoría, ciencia de datos biomédicos y regulación basada en el riesgo[6]. La verdadera revolución, por tanto, no consiste en digitalizar sin más el ensayo clínico, sino en reconfigurarlo bajo una lógica de inteligencia aumentada, equidad y responsabilidad pública[7].

Financiación

El presente trabajo no recibió financiación externa

Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de igual manera con el material científico e intelectual, análisis de los datos y redacción del manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Uso de herramientas de inteligencia artificial

Los autores declaran que no se ha utilizado ninguna herramienta de inteligencia artificial en la redacción, análisis o revisión de este artículo.

Referencias

1. Liu R, et al. Evaluating eligibility criteria of oncology trials using real-world data and AI: the Trial Pathfinder framework. Nature. 2021;593(7860):125-130.
2. Jin Q, et al. Matching patients to clinical trials with large language models. Nat Commun. 2024;15(1):10577.
3. U.S. Food and Drug Administration. Considerations for the Use of Artificial Intelligence To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products: Draft Guidance for Industry. Silver Spring, MD: FDA; 2025.
4. European Medicines Agency, U.S. Food and Drug Administration. Guiding Principles of Good AI Practice in Drug Development. 2026.
5. Alemayehu C, Mitchell G, Nikles J. Barriers for conducting clinical trials in developing countries – a systematic review. Int J Equity Health. 2018;17(1):37.
6. Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, et al. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. N Engl J Med. 2009;360(8):816-823.
7. Olawade DB, Fidelis SC, Marinze S, et al. Artificial intelligence in clinical trials: A comprehensive review of opportunities, challenges, and future directions. Int J Med Inform. 2025;206:106141.

MEDICINA

Artículo de revisión

El rol de los ensayos clínicos en la sostenibilidad financiera de los sistemas de salud: una revisión integrativa

The role of clinical trials in the financial sustainability of healthcare systems: an integrative review

Daniel Samacá-Samacá[1]*, Sergio Cáceres-Maldonado[1], Laura Prieto-Pinto[1]

[1]Evidence Generation, Roche Colombia, Bogotá, Colombia

Recibido: 18 junio 2026
Aceptado: 22 julio 2026
Publicado: 16 septiembre 2026

***Correspondencia:** Daniel Samacá-Samacá. evidencia.colombia@roche.com

Resumen

Introducción: El acceso a nuevas alternativas terapéuticas genera claros beneficios para los pacientes, aunque su financiamiento contribuye al aumento continuo del gasto general en salud. Frente al reto de mantener la sostenibilidad financiera de los sistemas sanitarios, los ensayos clínicos ofrecen una oportunidad al generar beneficios económicos mediante la financiación externa de tratamientos y otros recursos de la atención clínica habitual. El objetivo de esta revisión fue sintetizar la evidencia disponible sobre el impacto económico de los ensayos clínicos y sus implicaciones para los sistemas de salud.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión integrativa mediante búsquedas en MEDLINE (PubMed), Embase, LILACS y Google Scholar hasta marzo de 2026. Se incluyeron estudios publicados durante los últimos diez años que evaluaran costos evitados, ahorro farmacéutico, impacto presupuestal u otros desenlaces económicos asociados a los ensayos clínicos.

Resultados: Se incluyeron 17 estudios, principalmente desarrollados en oncología y hematología. Los estudios reportaron ahorros significativos derivados de costos farmacológicos evitados y de la financiación de tratamientos que, en condiciones de práctica clínica habitual, habrían sido cubiertos por los sistemas de salud. Algunos análisis incorporaron además beneficios relacionados con acceso temprano a terapias innovadoras, medicamentos aún no reembolsados y efectos económicos asociados a generación de empleo e inversión en investigación clínica. Los mayores ahorros se observaron en enfermedades asociadas a elevado impacto presupuestal, incluyendo melanoma, neoplasias hematológicas y cáncer de mama HER2 positivo avanzado.

Med 2026; 48(2): 220-233
https://doi.org/10.56050/RM-48-2-05
www.revistamedicina.net

© 2026 Los autores. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia **Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)**. Publicado con index en nombre de Academia Nacional de Medicina de Colombia.

Conclusiones: Los ensayos clínicos pueden generar beneficios económicos relevantes para los sistemas de salud y contribuir a reducir parte de la presión financiera asociada al manejo de enfermedades de alto costo. La evidencia disponible sugiere que ampliar la disponibilidad de estudios clínicos podría fortalecer el impacto de la investigación clínica sobre la sostenibilidad financiera de los sistemas de salud.

Palabras clave: Ensayo Clínico. Financiación de los Sistemas de Salud. Sistemas de salud.

Abstract

Introduction: The financial sustainability of healthcare systems represents a growing challenge due to the continuous increase in healthcare expenditure and the need to ensure timely access to new therapeutic alternatives. Clinical trials may generate economic benefits through the external funding of treatments and other healthcare resources used during routine clinical care. This review aimed to synthesize the available evidence regarding the economic impact of clinical trials and their implications for financial sustainability of healthcare systems.

Materials and methods: An integrative review was conducted through searches in MEDLINE (PubMed), Embase, LILACS, and Google Scholar up to March 2026. Studies published within the last ten years evaluating cost avoidance, pharmaceutical savings, budget impact, or other economic outcomes associated with clinical trials were included.

Results: Seventeen studies were included, mainly conducted in oncology and hematology. The studies reported substantial savings derived from avoided pharmaceutical costs and the external funding of treatments that would otherwise have been covered by healthcare systems under routine clinical practice. Some analyses additionally incorporated benefits related to early access to innovative therapies, non-reimbursed medications, and economic effects associated with employment generation and investment in clinical research. The greatest economic benefits were observed in diseases associated with high budget impact, including melanoma, hematologic malignancies, and advanced HER2-positive breast cancer.

Conclusions: Clinical trials may generate relevant economic benefits for healthcare systems and contribute to reducing part of the financial burden associated with the management of high-cost diseases. The available evidence suggests that increasing the availability of clinical trials could strengthen the contribution of clinical research to the financial sustainability of healthcare systems.

Keywords: Clinical trials. Health System Financing. Health systems.

Introducción

La sostenibilidad financiera de los sistemas de salud se ha convertido en uno de los principales desafíos para los tomadores de decisiones a nivel mundial. El envejecimiento poblacional, el incremento en la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles y la incorporación de nuevas tecnologías en salud han contribuido al crecimiento progresivo del gasto en salud[1]. Asimismo, los sistemas de salud enfrentan una creciente necesidad de garantizar el acceso oportuno a nuevos tratamientos, al tiempo que deben mantener la eficiencia en la asignación de recursos y la viabilidad del sistema a largo plazo[2]. En este escenario, la implementación de estrategias que favorezcan un uso más eficiente de los recursos adquiere una relevancia crucial[3].

Tradicionalmente, los ensayos clínicos han sido reconocidos por su papel fundamental en la generación de evidencia sobre la eficacia y la seguridad de nuevos tratamientos. Sin embargo, además de su contribución científica, los ensayos clínicos también pueden aportar beneficios económicos significativos a los sistemas de salud. Mediante la financiación de tratamientos en investigación, procedimientos diagnósticos, visitas de seguimiento y actividades de monitoreo, los ensayos clínicos pueden reducir costos que de otro modo asumirían los sistemas de salud como parte de la práctica clínica habitual[4].

Estudios realizados en diversos contextos han demostrado que la participación en ensayos clínicos puede generar eficiencias financieras para instituciones y sistemas de salud. Sánchez-Martínez et al.[4] identificaron que factores como el número de pacientes incluidos, la duración del tratamiento, el tipo de tumor y el uso de terapias de alto costo se asociaban con mayores niveles de ahorro farmacéutico, lo que resalta su relevancia para la planificación presupuestaria hospitalaria y la asignación eficiente de recursos. En esta misma línea, otras investigaciones han reportado que la participación en ensayos clínicos oncológicos puede representar una reducción de costos equivalente al gasto farmacéutico promedio anual por individuo. Por ejemplo, en España, los costos evitados asociados a tratamientos oncológicos en investigación superaron los €600.000 en 2020; esto supuso un beneficio promedio de €6.630 por paciente, cifra cercana al gasto anual promedio en medicamentos oncológicos reportado por paciente para el mismo periodo (€7.225)[5]. En Colombia, un estudio reciente sugirió que una mayor participación en ensayos clínicos oncológicos podría contribuir significativamente a la mitigación del gasto en salud, con ahorros estimados cercanos al 4 % del presupuesto anual en medicamentos, con proyecciones acumuladas superiores a USD 1.100 millones en un horizonte de cinco años[6]. Los beneficios asociados a los ensayos clínicos no se limitan únicamente a los costos evitados derivados de medicamentos o procedimientos financiados por los protocolos de investigación. Diversos estudios han señalado que la participación en investigación clínica también contribuye a fortalecer las capacidades clínicas y operativas de las instituciones de salud, a incrementar la experiencia institucional en el uso de terapias innovadoras y a facilitar el acceso temprano a tratamientos emergentes que aún no se encuentran disponibles dentro de la práctica clínica habitual[7,8].

A pesar de que múltiples estudios han documentado los beneficios económicos asociados a la participación en ensayos clínicos, la mayoría de los análisis se han centrado en estimaciones institucionales sobre los costos evitados, con menor énfasis en sus implicaciones para la estabilidad financiera del sistema y el uso eficiente de recursos en salud. Integrar la evidencia disponible resulta relevante para comprender cómo la investigación clínica puede contribuir no solo a la generación de conocimiento científico y al acceso temprano a la innovación terapéutica, sino también a la contención del gasto y a la asignación eficiente de recursos. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es sintetizar la literatura disponible sobre el impacto económico de los ensayos clínicos, con énfasis en los ahorros generados y en sus implicaciones para la sostenibilidad financiera de los sistemas de salud.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión integrativa de la literatura mediante una búsqueda en las bases de datos MEDLINE (PubMed), Embase, LILACS y Google Scholar hasta marzo de 2026. La estrategia de búsqueda incluyó términos controlados y términos libres relacionados con investigación clínica y evaluación económica. Entre los términos MeSH utilizados se incluyeron *Clinical Trials as Topic*, *Research Support as Topic*, *Biomedical Research*, *Drug Industry*, *Costs and Cost Analysis* y *Cost-Benefit Analysis*. Adicionalmente, se emplearon términos libres como *cost*

savings, *cost benefit*, *cost impact*, *cost avoidance*, *drug cost savings*, *economic impact* e *industry-sponsored clinical trials*.

Se incluyeron artículos originales publicados durante los últimos diez años, con el fin de proporcionar una visión actual de la evidencia disponible. No se aplicaron restricciones por país o idioma y únicamente se consideraron estudios disponibles en texto completo. Fueron seleccionados estudios que evaluaran costos evitados, ahorro farmacéutico, impacto presupuestal u otros desenlaces económicos asociados al desarrollo de ensayos clínicos. Para cada estudio se extrajo información relacionada con el país, diseño metodológico, área terapéutica, tipo de análisis económico realizado y principales resultados reportados.

Resultados

La estrategia de búsqueda identificó 22 documentos, de los cuales tres fueron excluidos por encontrarse disponibles únicamente en formato de resumen[9–11], y dos por no cuantificar desenlaces económicos para el sistema de salud[12,13]. Finalmente, se incluyeron 17 estudios[4–6,14–27]. Los detalles de la identificación y elegibilidad de los estudios (diagrama PRISMA) se recogen en la **Figura 1**. Esta selección abarcó diferentes regiones geográficas y áreas terapéuticas, principalmente investigaciones desarrolladas en oncología y hematología, especialmente en aquellas enfermedades asociadas a terapias de alto costo y elevado impacto presupuestal. Las características y principales hallazgos de los estudios se presentan en la **Tabla 1**.

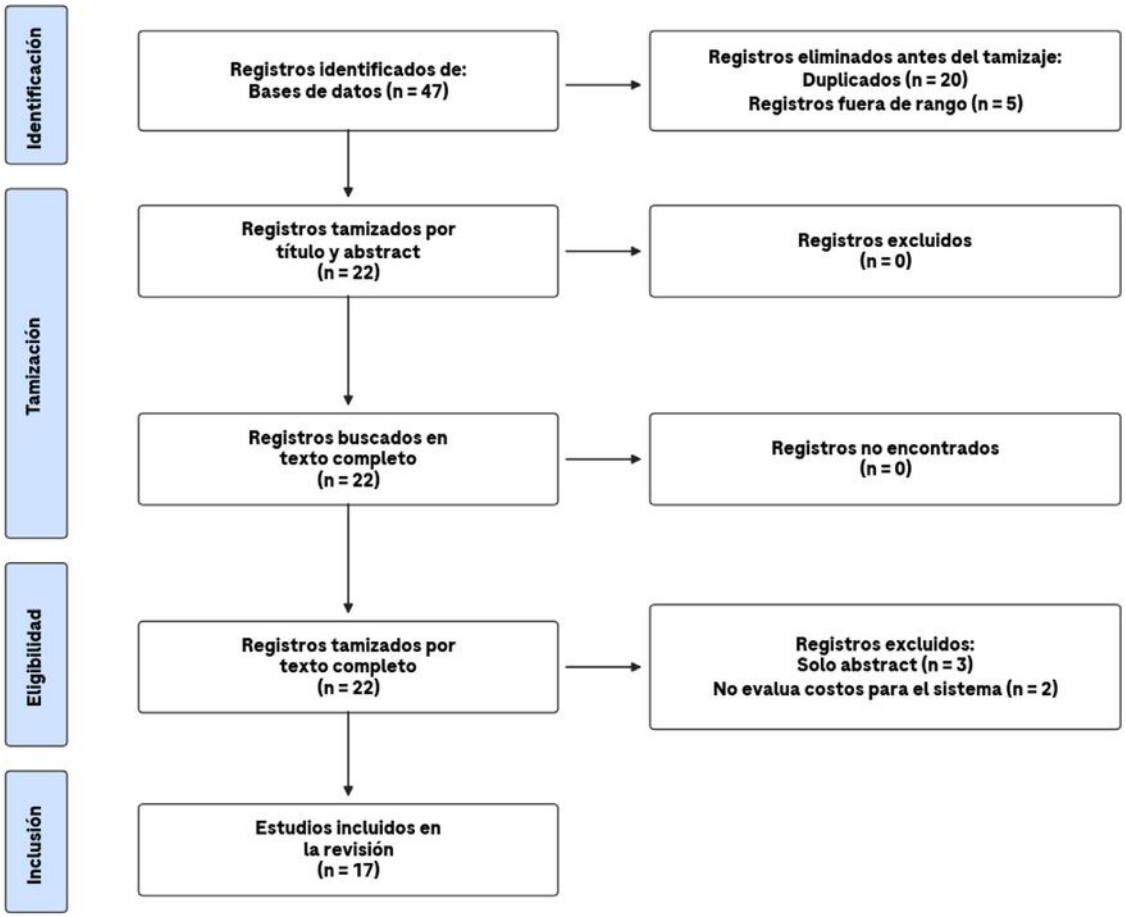


Figura 1. Diagrama PRISMA.

Tabla 1. Características y resultados de los estudios incluidos.

Autor	País	Área terapéutica	Diseño / metodología	Población	Principales hallazgos
Rojas et al. (2025)[6]	Colombia	Oncología (mama, estómago, próstata, pulmón, mieloma múltiple)	Proyección de impacto presupuestal en cinco tipos de cáncer	7.703 pacientes elegibles	Ahorros estimados de USD 244 millones a 5 años con 20% de reclutamiento y USD 1,22 billones con 100%. Mayores costos en cáncer de próstata avanzado; mayor costo por paciente en cáncer de mama HER2+ avanzado.
Hamnvik et al. (2025)[14]	Noruega	Oncología (mieloma múltiple)	Estudio retrospectivo en mieloma múltiple (2015–2021)	314 pacientes; 24 estudios	USD 25 millones en costos evitados (USD 20,3 millones en medicamentos aprobados y USD 4,7 millones en medicamentos en investigación). El ahorro superó el presupuesto del departamento de hematología.
Gómez-Mediavilla et al. (2025)[5]	España	Oncología (genitourinario, digestivo, cutáneo, respiratorio, cabeza y cuello, mama)	Estudio retrospectivo en ensayos oncológicos (2020)	101 pacientes; 38 ensayos clínicos	€ 603.350 en costos evitados en tratamientos habituales (€ 6.630 por paciente) y € 789.892 en terapias en investigación. Mayores ahorros en tumores genitourinarios, digestivos y cutáneos.
Aruachan et al. (2025)[15]	Colombia	Oncología (mama, próstata, estómago, ginecológico, pulmón, otros)	Estudio retrospectivo de ensayos clínicos oncológicos (2016–2022)	411 pacientes; 35 ensayos clínicos	USD 1,5 millones en costos evitados; USD 3.257 mensuales por paciente. Incluyó medicamentos y otros recursos en salud. Mayores ahorros en cáncer de mama y enfermedad avanzada.
Carreras et al. (2024)[16]	España	Oncología (tumores sólidos)	Estudio retrospectivo en tumores sólidos (2010–2019)	10.488 pacientes; 2.930 ensayos clínicos	€ 92 millones en costos evitados y € 107 millones en nuevos medicamentos financiados. Los costos evitados representaron el 77% del gasto farmacéutico.
Perrier et al. (2024)[17]	Francia	Oncología, gastroenterología, nefrología, dermatología, infectología, cardiología	Estudio retrospectivo de costos evitados (2015–2020)	664 pacientes; 133 ensayos clínicos	€ 7,59 millones en costos evitados; 91% correspondió al sistema nacional de aseguramiento francés. Mayores ahorros en oncología y oncohematología.
Sánchez-Martínez et al. (2022)[4]	España	Oncología (mama, digestivos, ginecológicos, pulmón, melanoma, próstata, sarcomas)	Estudio retrospectivo en oncología (2015–2020)	177 pacientes; 31 ensayos clínicos	€ 4,9 millones en costos evitados, equivalentes al 30% del gasto farmacéutico del hospital. Mayores ahorros en cáncer de pulmón y mama, estudios fase III y escenarios paliativos.

...continuación de la tabla 1.

Autor	País	Área terapéutica	Diseño / metodología	Población	Principales hallazgos
Polignano et al. (2022)[18]	Italia	Gastroenterología (enfermedad inflamatoria intestinal)	Evaluación económica en enfermedad inflamatoria intestinal (2018–2020)	25 pacientes; 11 ensayos clínicos	€ 628.158 en costos evitados, incluyendo medicamentos y recursos en salud. Retorno estimado de € 3,67 por cada € 1 invertido.
García-Sánchez et al. (2022)[19]	España	Oncología (genitourinario, digestivo, mama, pulmón, tumores múltiples, melanoma)	Desarrollo de algoritmo para estimar costos evitados	198 pacientes; 140 ensayos clínicos	€ 3,2 millones en costos evitados; € 16.245 por paciente. Mayores ahorros en melanoma y tumores genitourinarios, especialmente en estudios fase I.
Gasperoni et al. (2022)[20]	Italia	Oncología (mama, gastrointestinal, genitourinario, hematológico, pulmón, melanoma, tumores raros)	Estudio retrospectivo de ensayos oncológicos (2018–2020)	1.257 pacientes; 244 ensayos clínicos	€ 13,2 millones en costos evitados. Más del 50% correspondió a estudios de fase III. Mayores ahorros en melanoma, tumores genitourinarios y neoplasias hematológicas.
D'Ambrosio et al. (2020)[21]	Italia	Oncología (mama, gastrointestinal, hematológico, pulmón, melanoma, cabeza y cuello, neuroendocrino, ovario, ginecologico)	Estudio prospectivo de costos evitados (4 semanas)	126 pacientes; 34 ensayos clínicos	€ 517.658 en costos evitados; € 5.487 por paciente en 4 semanas. Mayores ahorros en tumores gastrointestinales y melanoma.
Herledan et al. (2020)[22]	Francia	Oncología (hematológico)	Estudio retrospectivo en oncohematología fase III (2011–2016)	177 pacientes; 27 ensayos clínicos	€ 5,2 millones en costos evitados; € 19.182 por paciente. Los estudios patrocinados por la industria generaron el 77,8% de los costos evitados.
Walter et al. (2020)[23]	Austria	Múltiples áreas	Evaluación macroeconómica de ensayos patrocinados	23.331 pacientes; 1.029 ensayos clínicos	€ 100 millones anuales financiados mediante ensayos clínicos; retorno de € 1,95 por cada € 1 invertido. Representó 0,3% del gasto anual en salud y más de 2.000 empleos.
Liberman et al. (2019)[24]	Argentina	Artritis reumatoide	Evaluación económica en artritis reumatoide	233 pacientes; 13 ensayos clínicos	Más de USD 1 millón anual en costos evitados. Incluyó terapias biológicas y programas de extensión/post-estudio.
Mañes-Sevilla et al. (2019)[25]	España	Oncología (mama)	Estudio retrospectivo en cáncer de mama (2014–2016)	89 pacientes; 37 ensayos clínicos	€ 957.246 en costos evitados; € 10.756 por paciente. Los estudios fase III representaron el 81,8% del ahorro total.

...continuación de la tabla 1.

Autor	País	Área terapéutica	Diseño / metodología	Población	Principales hallazgos
Truong et al. (2019)[26]	Australia	Oncología (hematológico)	Análisis retrospectivo en hematología (2006–2017)	245 pacientes; 36 ensayos clínicos	AUD 22,9 millones en beneficios económicos: AUD 3,9 millones por acceso temprano, AUD 12,2 millones por medicamentos no reembolsados y AUD 6,7 millones en costos evitados de tratamientos usados en la práctica clínica habitual.
Tang et al. (2016)[27]	Canadá	Oncología (mama, colorrectal, ovario)	Estimación de costos evitados en ensayos fase III	3.195 pacientes en 17 ensayos; 1.479 pacientes en 4 estudios patológicos	CAD 32,1 millones en costos evitados (CAD 27,9 millones farmacológicos y CAD 4,1 millones en estudios patológicos). Las terapias dirigidas representaron el 43% del ahorro farmacológico.

Nota: Los costos evitados corresponden principalmente a tratamientos y recursos que habrían sido financiados por el sistema de salud en la práctica clínica habitual. Las terapias en investigación o nuevos medicamentos hacen referencia al valor económico de medicamentos innovadores suministrados dentro de los ensayos clínicos, incluyendo tratamientos aún no aprobados o no reembolsados.

Impacto económico y costos evitados

Los estudios incluidos evidenciaron que la participación en ensayos clínicos puede generar eficiencias financieras considerables para los sistemas de salud mediante la reducción del gasto farmacológico y la financiación externa de terapias innovadoras. En España, el análisis desarrollado por Carreras et al.[16], que abarcó una década de seguimiento, estimó que los costos farmacológicos evitados asociados a la participación en ensayos clínicos superaron los €90 millones, lo que equivale al 77% del gasto farmacéutico que la institución habría asumido en condiciones de práctica clínica habitual. De manera similar, Gasperoni et al.[20] reportaron un beneficio económico de €13,2 millones en Italia, mientras que Perrier et al.[17] estimaron €7,59 millones en Francia, de los cuales el 91% correspondió a recursos mitigados para el sistema nacional de aseguramiento. Particularmente en el contexto de neoplasias hematológicas, Herledan et al. y Hamnvik et al.[14,22] reportaron costos evitados de €5,2 millones y USD 25 millones en Francia y Noruega, respectivamente. De hecho, en este último estudio los autores señalaron que el valor de los medicamentos financiados mediante ensayos clínicos superó el presupuesto total del departamento de hematología durante el periodo analizado.

Más allá de los beneficios acumulados a largo plazo, la literatura sugiere que el impacto económico de los ensayos clínicos tiene un efecto casi inmediato en la liberación de recursos. Al respecto, el análisis prospectivo de D'Ambrosio et al.[21] demostró que, en apenas cuatro semanas de seguimiento, la mitigación de costos superó los €500.000 (aproximadamente €5.487 por paciente). Esta inmediatez subraya la capacidad de la investigación clínica para generar un alivio financiero a corto plazo en la ejecución presupuestaria de las instituciones. De manera consistente, al analizar la naturaleza de estas eficiencias, se evidenció que la mayor proporción de la reducción del gasto se concentra en el componente farmacológico. Sin embargo, algunos estudios también incorporaron otros componentes asistenciales, tales como consultas, pruebas de laboratorio, intervenciones quirúrgicas, estudios patológicos y otros recursos en salud[15,18,26,27]. La inclusión de estas variables permitió evidenciar que los ensayos clínicos no solo cubrieron el costo de terapias innovadoras, sino que también absorbieron una proporción considerable de la carga operativa e institucional en los centros de salud evaluados.

Algunos estudios estratificaron sus resultados económicos, diferenciando entre los recursos mitigados por el uso de medicamentos ya aprobados y utilizados en la práctica clínica habitual, y el valor generado por el acceso temprano a terapias innovadoras o medicamentos aún no reembolsados. Por ejemplo, Hamnvik et al.[14] estimaron USD 20,3 millones en eficiencias asociadas a medicamentos aprobados y reembolsados, además de USD 4,7 millones relacionados con tratamientos en investigación que sustituyeron alternativas que el sistema habría financiado. De manera similar, Truong et al.[26] reportaron AUD 3,9 millones derivados del acceso temprano a medicamentos posteriormente aprobados y AUD 12,2 millones asociados a terapias aprobadas, pero aún no financiadas por el sistema australiano. En España, Gómez-Mediavilla et al.[5] diferenciaron este impacto en dos dimensiones: un ahorro directo de €603.350 por la atención estándar evitada, y un beneficio de €789.892 que representa la inversión en terapias innovadoras provistas sin costo mediante la investigación.

Los mayores niveles de ahorro fueron observados de manera consistente en áreas terapéuticas asociadas a elevado impacto presupuestal, incluyendo oncología, hematología y enfermedades inflamatorias intestinales. De forma específica, las eficiencias más significativas se concentraron en melanoma, tumores genitourinarios, neoplasias hematológicas y cáncer de mama HER2 positivo avanzado. Los beneficios económicos reportados no se limitaron únicamente a costos farmacológicos evitados. En Austria, Walter et al.[23] demostraron que la inversión derivada de ensayos clínicos patrocinados representó aproximadamente €100 millones anuales y se asoció con generación de empleo, estimándose más de 2.000 puestos de trabajo relacionados

con actividades de investigación clínica. Aunque la mayoría de los estudios identificados fueron realizados en Europa, tendencias similares fueron observadas en otras regiones. En Canadá, Tang et al.[27] estimaron ahorros acumulados superiores a CAD 32 millones derivados de ensayos clínicos fase III, incluyendo tanto costos farmacológicos evitados como ahorros asociados a exámenes de patología. Las terapias dirigidas representaron el 43% de los costos farmacológicos evitados. De manera similar, Truong et al.[26] reportaron en Australia beneficios superiores a AUD 23 millones, asociados al acceso temprano a medicamentos posteriormente aprobados, terapias no reembolsadas y reducción de costos para el sistema de salud.

Variables clínicas y predictores de ahorro

Algunos estudios evaluaron adicionalmente variables clínicas asociadas a mayores niveles de ahorro económico. Sánchez-Martínez et al.[4] identificaron que variables como la intención terapéutica, la fase del ensayo clínico y determinados tipos de cáncer se asociaban con mayores costos evitados para el sistema de salud. En particular, los estudios fase III y los escenarios paliativos mostraron mayores niveles de ahorro. De manera similar, Mañes-Sevilla et al.[25] reportaron que los ensayos fase III representaron el 81,8% de los costos evitados en una cohorte de cáncer de mama; un resultado coherente con lo observado por Gasperoni et al.[20], quienes señalaron que más de la mitad del alivio financiero correspondió a estudios en esta misma etapa.

Por otro lado, al analizar el impacto económico desde una perspectiva individual, se evidencia un patrón distinto. Mientras que los estudios fase III concentran el mayor volumen global de recursos mitigados, García-Sánchez et al.[19], mediante la aplicación de un algoritmo estandarizado, identificaron que los mayores costos evitados por paciente se observaron en los ensayos fase I y en diagnósticos como el melanoma y las neoplasias genitourinarias. De forma consistente con este hallazgo per cápita, Gómez-Mediavilla et al.[5] reportaron que los tumores cutáneos generaron el mayor alivio financiero a nivel individual. Según los autores, este fenómeno obedece principalmente al elevado costo que tienen las terapias estándar indicadas para el manejo de estos pacientes.

Beneficio económico en patologías no oncológicas

En Italia, Polignano et al.[18] reportaron que los ensayos clínicos en enfermedad inflamatoria intestinal se asociaron con un efecto multiplicador, estimándose un ahorro de €3,67 para el sistema de salud por cada euro invertido por el patrocinador. El análisis incluyó tanto medicamentos como otros recursos en salud asociados a la atención de los pacientes. De manera similar, Liberman et al.[24] encontraron en Argentina que la provisión de terapias biológicas para artritis reumatoide evitó costos superiores a USD 4,7 millones que, de otra forma, habrían sido asumidos por el sistema de salud. El estudio incluyó además programas de extensión y acceso post-estudio financiados por los patrocinadores.

Evidencia en Colombia

Los hallazgos reportados a nivel internacional son consistentes con la evidencia disponible para Colombia. Mediante un análisis de impacto presupuestal, Rojas et al.[6] estimaron que alcanzar una tasa de reclutamiento del 20% de pacientes oncológicos elegibles en 2023 podría generar una reducción del gasto anual cercana a USD 48,8 millones para el sistema de salud. En un escenario hipotético donde se lograra la inclusión del 100% de los pacientes elegibles, las proyecciones acumuladas a cinco años superaron los USD 1.220 millones. Al estratificar por patologías, el cáncer de próstata avanzado generó el mayor volumen global de recursos mitigados debido a su alta prevalencia, mientras que el mayor impacto financiero per cápita correspondió al cáncer de mama HER2 positivo avanzado. De manera complementaria, Aruachan et al.[15] reportaron en la región caribe colombiana un beneficio económico superior a USD 1,5 millones asociado a medicamentos oncológicos financiados externamente en

411 pacientes incluidos en ensayos clínicos. El análisis incluyó además otros recursos en salud, como consultas, pruebas de laboratorio y procedimientos quirúrgicos. Los mayores ahorros fueron observados en mujeres con cáncer de mama y en pacientes con enfermedad avanzada, donde los estadios III y IV representaron el 72,8% del ahorro total estimado para el sistema de salud colombiano.

Discusión

La presente revisión evidencia de manera consistente que la participación en ensayos clínicos genera beneficios económicos significativos para las instituciones y los sistemas de salud, principalmente mediante la financiación externa de tratamientos de alto costo y la reducción de costos farmacológicos y procedimientos asociados a la atención clínica habitual. En algunos estudios, la magnitud de los recursos liberados alcanzó proporciones considerables frente al gasto farmacéutico institucional e incluso frente a presupuestos hospitalarios completos. Esto demuestra el potencial de la investigación clínica para reducir parte de la carga financiera que recae sobre los prestadores de servicios de salud.

Los estudios incluidos se concentraron principalmente en oncología, hematología y enfermedades inflamatorias, áreas caracterizadas por una rápida incorporación de terapias innovadoras y altos costos de tratamiento. La evidencia internacional ha reportado un incremento continuo del gasto oncológico global durante la última década, impulsado por la llegada acelerada de terapias innovadoras y el aumento en la duración de los tratamientos[28]. En este escenario, los ensayos clínicos permiten que una parte de la atención de pacientes con enfermedades complejas sea respaldada por los patrocinadores de investigación clínica, disminuyendo costos que de otra forma serían asumidos por los sistemas de salud.

Si bien la mayoría de los estudios basaron sus estimaciones en los tratamientos provistos por los protocolos, investigaciones desarrolladas en Canadá, Australia, Italia y Colombia[15,18,26,27] adoptaron una perspectiva más amplia al incorporar rubros asistenciales adicionales, tales como pruebas diagnósticas, consultas especializadas, cirugías, manejo de eventos adversos, entre otros. Estos estudios señalaron que limitar las estimaciones exclusivamente a costos farmacológicos podría subestimar el beneficio económico total derivado de la investigación clínica, debido a la exclusión de componentes adicionales relacionados con la utilización de servicios de salud, acceso a la innovación y otros recursos en salud[18,26,27].

Adicionalmente, la evidencia de Australia y Noruega diferenció entre costos evitados asociados a tratamientos estándar financiados habitualmente por los sistemas de salud y beneficios económicos derivados del acceso temprano a medicamentos innovadores o terapias aún no reembolsadas. Truong et al.[26] estimaron en más de AUD 16 millones el beneficio económico derivado del acceso anticipado a terapias que, aunque disponibles comercialmente, aún no contaban con financiación en el sistema australiano. Por su parte, Hamnvik et al.[14] diferenciaron entre medicamentos aprobados y medicamentos en investigación, para los cuales se estimaron costos evitados cercanos a USD 4,7 millones. Estos resultados muestran que una parte del beneficio económico de los ensayos clínicos también puede derivarse del acceso anticipado a terapias innovadoras que aún no se encuentran disponibles o financiadas de manera rutinaria.

Reportes internacionales han mostrado diferencias importantes en disponibilidad y tiempos de acceso a medicamentos innovadores entre sistemas de salud. En América Latina, el tiempo transcurrido entre la aprobación de medicamentos innovadores por agencias regulatorias internacionales, como la FDA o la EMA, y su disponibilidad local puede superar los cinco años en algunos países, incluyendo Colombia[29]. Adicionalmente, retrasos en la incorporación de innovación terapéutica en oncología han sido asociados con muertes potencialmente evitables y pérdidas significativas de productividad a nivel poblacional[30]. En este contexto, los ensayos

clínicos podrían contribuir a reducir parcialmente las limitaciones de acceso a innovación terapéutica observadas en algunos sistemas de salud, particularmente en escenarios donde la incorporación de nuevos tratamientos continúa siendo limitada o tardía.

Desde una perspectiva de impacto macroeconómico, Walter et al.[23] demostraron en Austria que la investigación clínica financió cerca de €100 millones anuales en tratamientos (0,3% del gasto nacional en salud), generando un retorno de €1,95 por cada euro invertido y creando más de 2.000 empleos equivalentes a tiempo completo. Estos hallazgos son consistentes con reportes en Europa, según los cuales los ensayos clínicos patrocinados por la industria farmacéutica contribuyen con más de €21 mil millones en valor agregado bruto y soportan más de 165.000 empleos en Europa[31]. De manera similar, análisis realizados en Reino Unido estimaron que los ensayos clínicos patrocinados contribuyeron con £7.400 millones a la economía nacional y soportaron aproximadamente 65.000 empleos en 2022, además de generar £1.200 millones en ingresos para el NHS y contribuir a mejores desenlaces clínicos en hospitales activos en investigación clínica[32]. Esto confirma que los ensayos clínicos trascienden la contención del gasto, consolidándose como motores de actividad económica, empleo y desarrollo científico.

Aunque la mayor parte de la evidencia proviene de países de altos ingresos, los análisis desarrollados en Colombia mostraron proyecciones consistentes. Rojas et al.[6] estimaron que los ensayos clínicos podrían generar ahorros acumulados superiores a USD 240 millones en cinco años para el sistema de salud colombiano, incluso bajo escenarios de reclutamiento conservadores. Estos hallazgos sugieren que el beneficio económico asociado a la investigación clínica podría aumentar en la medida en que exista una mayor disponibilidad de estudios clínicos y una mayor inclusión de pacientes elegibles. Además de este impacto económico, la inclusión de pacientes aporta beneficios clínicos; evidencia reciente a nivel local muestra que los pacientes oncológicos que participan en ensayos clínicos presentan mejores tasas de respuesta y una mayor supervivencia libre de progresión frente a aquellos que no participan[33]. En este contexto, la disponibilidad de estudios representa uno de los principales factores para ampliar la participación de pacientes en investigación clínica. Unger et al.[34] señalaron que más de la mitad de los pacientes oncológicos no participaba en ensayos clínicos porque no existía un estudio disponible para su tipo y estadio de enfermedad. Por ende, implementar estrategias para reducir tiempos regulatorios y agilizar la apertura de centros, medidas que en el Reino Unido incrementaron el reclutamiento en un 15%[35] resulta imperativo para maximizar este alivio financiero.

La presente revisión tiene algunas limitaciones que deben ser consideradas. En primer lugar, al tratarse de una revisión integrativa, es posible que algunos estudios no hayan sido capturados. Sin embargo, la aplicación de una búsqueda estructurada en múltiples bases de datos y el uso de criterios de inclusión estrictamente orientados a evaluaciones económicas sobre sistemas de salud minimizaron este riesgo. Adicionalmente, los estudios incluidos presentaron diferencias en términos del horizonte temporal, las áreas terapéuticas y los componentes de costos evaluados, lo que restringe la comparabilidad directa de las cifras. Para reducir parcialmente este impacto, los hallazgos fueron organizados y analizados según características metodológicas, áreas terapéuticas y tipos de costos incluidos en cada estudio.

Otra limitación puede estar asociada a la variabilidad en los componentes económicos considerados en cada estudio. Mientras algunos análisis evaluaron exclusivamente costos farmacológicos evitados, otros incorporaron procedimientos, exámenes diagnósticos, hospitalizaciones o costos operativos asociados a la atención, lo que dificulta la comparación directa entre estimaciones económicas. Incluso varios de los estudios incluidos reportaron que la exclusión de costos indirectos, recursos en salud adicionales o componentes relacionados con productividad podría conducir a una

subestimación del impacto económico total asociado a la investigación clínica.

Finalmente, gran parte de la evidencia proviene de instituciones con alta experiencia y capacidad para investigación clínica, por lo que los resultados podrían diferir en entornos con menor desarrollo de infraestructura y participación en estudios clínicos. Sin embargo, la consistencia de los hallazgos globales ratifica que fomentar la participación en ensayos clínicos representa una estrategia financieramente sostenible y clínicamente invaluable para los sistemas de salud.

Conclusión

La presente revisión muestra que los ensayos clínicos generan beneficios económicos sustanciales para las instituciones y los sistemas de salud, especialmente en enfermedades asociadas a tratamientos de alto costo y elevada complejidad terapéutica. Además de contribuir a la reducción de costos asumidos durante la atención clínica habitual, la investigación clínica puede facilitar el acceso temprano a terapias innovadoras y generar efectos económicos adicionales relacionados con empleo, actividad económica e inversión en investigación. En consecuencia, los hallazgos sugieren que las estrategias dirigidas a ampliar la disponibilidad de estudios clínicos y maximizar la participación de pacientes elegibles son fundamentales para incrementar este retorno económico, fortalecer la sostenibilidad financiera de los sistemas de salud y mejorar los resultados en salud.

Agradecimientos

Los autores expresan su sincero agradecimiento a Ana María Ramos, gestora de proyectos en Roche, por su valioso apoyo, disposición y acompañamiento durante el desarrollo y gestión de este manuscrito.

Financiación

No se obtuvo financiación externa.

Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de igual manera con el material científico e intelectual, análisis de los datos y redacción del manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores declaran que son empleados de Roche. Los autores no recibieron ninguna compensación económica, incentivo ni remuneración específica por su participación en la conceptualización, análisis, redacción o decisión de publicar este manuscrito.

Uso de herramientas de inteligencia artificial

Los autores declaran que no se ha utilizado ninguna herramienta de inteligencia artificial en la redacción, análisis o revisión de este artículo.

Referencias

1. OECD. Health at a Glance 2025 [Internet]. [citado 2026 May 27]. OECD Indicators. Disponible en: https://www.oecd.org/en/publications/health-at-a-glance-2025_8f9e3f98-en.html
2. WHO. The world health report: Health systems financing: the path to universal coverage [Internet]. [citado 2026 May 27]. Ginebra: World Health Organization; 2010. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789241564021
3. OECD. Tackling Wasteful Spending on Health [Internet]. París: OECD Publishing; 2017. Disponible en: https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2017/01/tackling-wasteful-spending-on-health_g1g72f29/9789264266414-en.pdf
4. Martínez DAS, Salas-Lucia F, Jiang H, Ruiz-Carreño P, Romero JLA. Drug cost avoidance analysis of cancer clinical trials in Spain: a study on cost contributors and their impact. BMC Health Serv Res. 2022;22(1):948. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12913-022-08222-9.
5. Mediavilla BG, Lanza-León P, Callejo VM, Cantarero-Prieto D, Postigo ML, Lambea MS, et al. Pharmaceutical cost savings from the treatment of oncology patients in clinical trials. Biomed J. 2025;48(2):100742. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.bj.2024.100742.
6. Rojas L, Sánchez N, Ceballos J, Robles A, Badillo CA, Abello V, et al. Economic Benefits of Sponsored Clinical Trials in Cancer for the Colombian Healthcare System: A Real-World Evidence Approach. Cancer Med. 2025;14(15):e71099. Disponible en: https://doi.org/10.1002/cam4.71099.
7. Corbaux P, Bayle A, Besle S, Vinceneux A, Vanacker H, Ouali K, et al. Patients' selection and trial matching in early-phase oncology clinical trials. Crit Rev

OncolHematol. 2024;196:104307. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104307.

8. Penn DC, Chang Y, Meyer A, Mack CD, Sanoff HK, Stitzenberg KB, et al. Provider-based research networks may improve early access to innovative colon cancer treatment for African Americans treated in the community. Cancer. 2015;121(1):93–101. Disponible en: https://doi.org/10.1002/cncr.29028.
9. Soriano-Irigaray L, Estan-Cerezo G, Andujar-Mateos A, Rodriguez-Lucena F, Antón-Torres R, Navarro-Ruiz A. CP-159 Drug cost avoidance in HIV-1 clinical trials. Eur J Hosp Pharm. 2017;24(Suppl 1):A71. Disponible en: https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2017-000640.158.
10. Zorrilla AFC, Puentes LLR, Robles A, Badillo C, Ceballos J, Sanchez N, et al. Budget impact analysis of participating in sponsored clinical trials in cancer within the Colombian healthcare system: A real-world evidence approach. J Clin Oncol. 2024;42(16_suppl): e23031–e23031. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.16_suppl.e23031.
11. Sánchez DA, Salas-Lucia F, Jian H, Ruiz-Carreño P, Alonso JL. 1325P The analysis of clinical trials in medical oncology: A shared risk tool for the change towards the sustainability of the system. Ann Oncol. 2022;33:S1148. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.1458.
12. Bentley C, Cressman S, Hoek K van der, Arts K, Dancey J, Peacock S. Conducting clinical trials—costs, impacts, and the value of clinical trials networks: A scoping review. Clin Trials. 2019;16(2):183–93. Disponible en: https://doi.org/10.1177/1740774518820060.
13. Brown JN, Tillman F, Jacob S, Britnell SR. Economic outcomes associated with an investigational drug service within a Veterans Affairs health care system. Contemp Clin Trials Commun. 2019;14:100354. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.conctc.2019.100354.
14. Hamnvik LHD, Eide-Olsen S, Fosseng A, Schjesvold FH. Estimated Financial Savings From Clinical Studies at Oslo Myeloma Center in the Period 2015-2021. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2025;25(1):e62–9. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.clml.2024.07.015.
15. Vesga SA, González M, Rojas DM, Ospina J, Duque-Varela S, Gil-Castaño A. Ahorros para el sistema de salud colombiano con la financiación externa de estudios clínicos oncológicos. Biomédica. 2025;45(1):51–63. Disponible en: https://doi.org/10.7705/biomedica.7239.
16. Carreras MJ, Renedo-Miró B, Valdivia C, Tomás-Guillén E, Farriols A, Mañós L, et al. Drug Cost Avoidance Resulting from Participation in Clinical Trials: A 10-Year Retrospective Analysis of Cancer Patients with Solid Tumors. Cancers. 2024;16(8):1529. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers16081529.
17. Perrier Q, Minoves M, Cerana S, Reymond F, Ducki C, Decaens T, et al. Evaluation of drug cost savings related to clinical trials from the perspective of a university hospital. Eur J Hosp Pharm. 2024;31(6):520–5. Disponible en: https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2022-003671.
18. Polignano MG, Pasculli G, Trisolini P, Lorenzo MAD, Dalfino G, Giannelli G. Economic impact of industry-sponsored clinical trials in inflammatory bowel diseases: Results from the national institute of gastroenterology "Saverio de Bellis." Front Pharmacol. 2022;13:1027760. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1027760.
19. García-Sánchez S, Collado-Borrell R, González-Haba E, Revuelta-Herrero JL, Escudero-Vilaplana V, Marzal-Alfaro MB, et al. A New Methodology to Estimate Drug cost avoidance in Clinical Trials: Development and Application. Front Oncol. 2022;12:889575. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fonc.2022.889575.
20. Gasperoni L, Cafaro A, Ferretti E, Iorio VD, Nanni O, Masini C. The role of clinical trials in the sustainability of the Italian national health service cancer drug expenditure. Eur J Hosp Pharm. 2023;30(2):96–100. Disponible en: https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2022-003297.
21. D'Ambrosio F, Feo GD, Botti G, Capasso A, Pignata S, Maiolino P, et al. Clinical trials and drug cost savings for Italian health service. BMC Health Serv Res. 2020; 20(1):1089. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12913-020-05928-6.
22. Herledan C, Ranchon F, Schwiertz V, Baudouin A, Karlin L, Ghesquières H, et al. Drug cost savings in phase III hematological oncology clinical trials in a university hospital. Hematol Oncol. 2020;38(4):576–83. Disponible en: https://doi.org/10.1002/hon.2753.
23. Walter E, Eichhober G, Voit M, Baumgartner C, Celedin A, Holzhauser C, et al. Economic impact of industry-sponsored clinical trials of pharmaceutical products in Austria. J Méd Econ. 2020;23(6):566–74. Disponible en: https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1728977.
24. Liberman F, Elgart J, Strusberg I. Economic Benefit of Sponsored Controlled Clinical Trials: The Avoidable Cost in Drugs for the Treatment of Rheumatoid Arthritis Beneficio económico de los ensayos clínicos controlados patrocinados: El gasto evitable en medicamentos para el tratamiento de la artritis reumatoidea. Value Health Reg Issues. 2019;20:7–11. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.vhri.2018.10.007.
25. Mañes-Sevilla M, Romero-Jiménez R, Herranz-Alonso A, Sánchez-Fresneda M, Gonzalez-Haba E, Collado-Borrel R, et al. Drug cost avoidance in clinical trials of breast cancer. J Oncol Pharm Pract. 2018;25(5):1099–104. Disponible en: https://doi.org/10.1177/1078155218775193.
26. Truong K, Kwan YL, Nigro L, Huseincehajic A, Trotman J. Retrospective pharmaceutical financial benefits and cost avoidance analysis of clinical trial participation in the Australian haematology setting. Intern Med J. 2019; 49(9):1092–8. Disponible en: https://doi.org/10.1111/imj.14302.
27. Tang PA, Hay AE, O'Callaghan CJ, Mittmann N, Chambers CR, Pater JL, et al. Estimation of Drug cost avoidance and Pathology Cost Avoidance through Participation in NCIC Clinical Trials Group Phase III Clinical Trials in Canada. Curr Oncol. 2016;23(11):7–13. Disponible en: https://doi.org/10.3747/co.23.2861.
28. IQVIA. Global Oncology Trends [Internet]. [citado 2026 May 27]. IQVIA; 2025. Disponible en: https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/global-oncology-trends-2025
29. FIFARMA. FIFARMA Patient Wait Indicator 2025 [Internet]. [citado 2026 May 27]. FIFARMA; 2025. Disponible en: https://fifarma.org/wp-content/uploads/2025/05/FIFARMA-PATIENT-WAIT-INDICATOR-2025.pdf

30. Cardona AF, Sánchez N, Gutiérrez-Babativa L, Rojas L, Zuluaga J, Martínez S, et al. Clinical and economic impact of the availability of innovative therapies for advanced lung cancer in men in Latin America: a population-based secondary data study. Lancet Reg Heal - Am. 2025;49:101172. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.lana.2025.101172.

31. Frontier Economics. The economic impact of industry clinical trials across Europe [Internet]. [citado 2026 May 27]. Bruselas: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA); 2026. Disponible en: https://efpia.eu/media/zdzg0bey/the-economic-impact-of-industry-clinical-trials-across-europe.pdf

32. Frontier Economics. The value of industry clinical trials to the UK, interim report [Internet]. [citado 2026 May 27]. Londres: Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI); 2024. Disponible en: https://www.frontier-economics.com/media/qmqhy3m4/the-value-of-industry-clinical-trials-to-the-uk-interim-report.pdf

33. Duenas, J.A.C., Sanchez P., N. & Bonilla, C.E. Comparison of clinical outcomes among cancer patients treated in and out of clinical trials. BMC Cancer 23, 786 (2023). https://doi.org/10.1186/s12885-023-11305-3

34. Unger JM, Shulman LN, Facktor MA, Nelson H, Fleury ME. National Estimates of the Participation of Patients With Cancer in Clinical Research Studies Based on Commission on Cancer Accreditation Data. J Clin Oncol. 2024;42(18):2139–48. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.23.01030.

35. Association of the British Pharmaceutical Industry. The road to recovery for UK industry clinical trials [Internet]. [citado 2026 May 27]. Londres: ABPI; 2024. Disponible en: https://www.abpi.org.uk/media/eyzpflm5/abpi-the-road-to-recovery-for-uk-industry-clinical-trials-december-2024.pdf

MEDICINA

Artículo de revisión

El futuro de los ensayos clínicos de fase III en moléculas: innovaciones metodológicas y tecnológicas y revisión complementaria sobre dispositivos médicos y oportunidades para Colombia

Phase III clinical trials: methodological and technological innovations in drug development, with a complementary review of medical devices and opportunities for Colombia

Ricardo-Andrés Orozco-Quintero[1]*, Simón Villa[2], Paola Uribe[3], Carlos Granada[3], Juan-Felipe Betancur-Pulgarín[4]

[1]Investigación Clínica, AUNA, Antioquia, Colombia
[2]LearUp Systems, Inc., Mahwah, Nueva Jersey, Estados Unidos
[3]Zelery Med Corporation, Mahwah, Nueva Jersey, Estados Unidos
[4]Unidad de Investigación Clínica, Ayudas Diagnósticas SURA - Clínica Medellín (Grupo Quirónsalud), Medellín, Colombia

Recibido: 18 junio 2026
Aceptado: 22 julio 2026
Publicado: 16 septiembre 2026

***Correspondencia:** Ricardo-Andrés Orozco-Quintero. ricardo.orozco@auna.org

Resumen

Introducción: Los ensayos clínicos de fase III constituyen el pilar para la generación de evidencia robusta para la aprobación y recomendación de nuevas intervenciones farmacológicas. En las últimas décadas, los ensayos clínicos han sido transformados por innovaciones metodológicas y tecnológicas que buscan mejorar la eficiencia, reducir costos y aumentar la inclusividad. La revisión está dirigida al futuro de los ensayos clínicos de fase III, teniendo claro que este escenario está enfocado en desarrollo de medicamentos; sin embargo, en la revisión se decidió incluir un apartado dedicado a dispositivos médicos, ya que este campo presenta gran potencial en el ambiente de investigación clínica mundial y Colombia podría convertirse en un entorno atractivo para este tipo de investigación, ampliando así el alcance de la investigación clínica en el país.

Objetivo: Realizar una revisión actualizada de las innovaciones en ensayos de fase III para moléculas, y presentar una síntesis complementaria sobre la generación de evidencia en dispositivos médicos, con el fin de integrar una conclusión sobre el futuro de los ensayos de fase III en Colombia y sobre el potencial del país para ampliar la investigación en dispositivos.

Med 2026; 48(2): 234-241
https://doi.org/10.56050/RM-48-2-06
www.revistamedicina.net

© 2026 Los autores. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia **Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)**. Publicado con index en nombre de Academia Nacional de Medicina de Colombia.

Métodos: Revisión narrativa estructurada a partir de la literatura indexada (PubMed, OpenAlex), registros de ensayos clínicos (ClinicalTrials.gov) y documentos regulatorios (FDA, EMA, INVIMA).

Resultados: Se identificaron innovaciones en los ensayos de fase III para moléculas, como diseños adaptativos, protocolos maestros, inteligencia artificial y aprendizaje automático, biomarcadores digitales y ensayos descentralizados. Estas innovaciones han demostrado reducir los tamaños muestrales, acelerar el desarrollo y permitir estrategias de medicina de precisión. En la revisión complementaria sobre dispositivos médicos, se destacaron particularidades estructurales (dependencia del operador, dificultad del cegamiento, naturaleza iterativa y centralidad de la evidencia postcomercialización) y se identificaron oportunidades concretas para Colombia en hubs especializados, registros prospectivos y armonización regulatoria.

Conclusiones: El futuro de los ensayos de fase III en Colombia podría fortalecerse mediante la adopción de diseños adaptativos, la integración de la inteligencia artificial y la implementación de ensayos descentralizados, lo que ayudaría al país a alinearse con estándares globales. Como conclusión complementaria, el país podría estar bien posicionado para consolidar la investigación de dispositivos médicos de alta complejidad, aprovechando su capacidad instalada en cardiología intervencionista, neuromodulación y ortopedia. La combinación de ambos campos, con énfasis en la excelencia especializada y en mejoras en los procesos regulatorios, podría contribuir a que Colombia avance como referente regional en investigación clínica confirmatoria.

Palabras clave: Ensayos clínicos fase III. Dispositivos médicos. Inteligencia artificial. Colombia. Diseños adaptativos. Regulación sanitaria.

Abstract

Introduction: Phase III clinical trials are central to generating the robust evidence required for the approval and recommendation of new pharmacologic interventions. In recent years, methodological and technological advances have aimed to increase efficiency, reduce costs, and expand inclusivity. While this review primarily addresses the evolving landscape of Phase III drug development, it also incorporates a complementary section on medical devices—an area of growing global relevance in clinical research and one in which Colombia could become an increasingly attractive setting, thereby broadening the country's clinical research scope.

Objective: To provide an updated review of innovations in Phase III trials for pharmacologic molecules and to present a complementary synthesis on evidence generation for medical devices, integrating both lines of evidence to discuss the future of Phase III research in Colombia and the country's potential to expand device-related research.

Methods: Structured narrative review of indexed literature (PubMed, OpenAlex), trial registries (ClinicalTrials.gov), and regulatory sources (FDA, EMA, INVIMA).

Results: For pharmacologic molecules, key innovations included adaptive designs, master protocols, artificial intelligence/machine learning, digital biomarkers, and decentralized clinical trials. Collectively, these approaches can reduce sample-size requirements, accelerate development, and enable more precise, patient-centered strategies. In the complementary medical-device review, we highlight distinctive structural features (operator dependence, challenges to blinding, iterative development cycles, and the central role of post-market evidence) and identify opportunities for Colombia through specialized hubs, prospective registries, and regulatory harmonization.

Conclusions: Phase III research in Colombia could be strengthened by adopting adaptive designs, integrating artificial intelligence, and implementing decentralized trial models to better align with global standards. In parallel, Colombia may be well positioned to consolidate high-complexity medical-device research by leveraging existing capabilities in interventional cardiology, neuromodulation, and orthopedics. Advancing excellence in both domains—alongside more predictable, internationally compatible regulatory processes—could support Colombia's emergence as a regional reference for confirmatory clinical research.

Keywords: Phase III clinical trials. Medical devices. Artificial intelligence. Colombia. Adaptive designs. Health regulation.

Introducción

Los ensayos clínicos de fase III constituyen la etapa final de la evaluación antes de la aprobación regulatoria de nuevas terapias. Tradicionalmente, estos estudios han seguido diseños rígidos basados en ensayos controlados aleatorizados (ECA) convencionales, caracterizados por protocolos fijos, poblaciones estrictamente definidas y metodologías establecidas desde hace décadas[1,2]. Sin embargo, el panorama de la investigación clínica está experimentando una transformación, impulsada por avances tecnológicos, innovaciones metodológicas y una creciente demanda de enfoques más eficientes, inclusivos y centrados en el paciente[3,4].

La pandemia de COVID-19 actuó como un impulsor de cambios en todos los sentidos, demostrando la viabilidad de diseños adaptativos, ensayos descentralizados y plataformas digitales[5]. La integración de inteligencia artificial (IA), aprendizaje automático (ML), biomarcadores digitales y monitoreo remoto está redefiniendo cómo se diseñan, ejecutan y analizan los ensayos clínicos[3,6], llevando al ecosistema de investigación clínica a una adaptación y una respuesta rápidas ante los cambios.

El presente artículo tiene como objetivo principal realizar una revisión actualizada de las innovaciones en los ensayos de fase III de moléculas farmacológicas. Adicionalmente, y debido al potencial de Colombia en investigación clínica, se incluye una revisión complementaria sobre las particularidades de los dispositivos médicos, cuyo marco difiere del de los fármacos. Finalmente, se integran ambas perspectivas para delinear el futuro de los ensayos de fase III en Colombia y describir las condiciones y oportunidades para ampliar la investigación en dispositivos médicos en el país.

Métodos

Se realizó una síntesis narrativa estructurada, se consultaron bases de datos PubMed/MEDLINE, OpenAlex, ClinicalTrials.gov, FDA (PMA, 510(k), MAUDE), EUCTR, documentos regulatorios de la FDA y la EMA, el marco regulatorio del INVIMA y publicaciones clave sobre innovaciones metodológicas, desde 2019 hasta el 25 de marzo de 2026. La síntesis se organizó en ejes temáticos, que incluyeron innovaciones en fase III para moléculas, particularidades de dispositivos médicos y oportunidades para Colombia.

Innovaciones en ensayos de fase III para moléculas

Los ensayos de fase III para moléculas farmacológicas están siendo revolucionados por innovaciones convergentes que mejoran la eficiencia, reducen costos y permiten una medicina más personalizada. De forma resumida, estas innovaciones incluyen:

Diseños adaptativos

Los diseños adaptativos permiten modificaciones planificadas al protocolo basadas en análisis interinos, sin comprometer la validez estadística[5,7]. Permiten ajustar el tamaño de la muestra, la asignación al tratamiento, los criterios de elegibilidad y las dosis evaluadas. Una estrategia de fenomapeo basada en ML para el enriquecimiento predictivo

adaptativo redujo el tamaño final del ensayo IRIS en un 14,8% y el del estudio SPRINT en un 17,6%, mientras preservaba el efecto promedio del tratamiento[8]. Además, ofrecen ventajas éticas al permitir la terminación anticipada por ineficacia o futilidad.

Protocolos maestros

Los protocolos maestros (ensayos paraguas, canasta y plataforma) permiten evaluar simultáneamente múltiples tratamientos y subgrupos dentro de un mismo marco[2,9]. Comparten infraestructura, grupos de control y procesos operativos, lo que facilita tomar decisiones más rápidas. Los ensayos en plataforma permiten añadir o eliminar brazos a lo largo del tiempo, proporcionando una estructura perpetua para la evaluación continua.

Inteligencia artificial y aprendizaje automático

La IA/ML (por sus siglas en inglés) está transformando múltiples aspectos: optimización del diseño, selección y reclutamiento de pacientes (mediante el procesamiento del lenguaje natural de historias clínicas electrónicas), identificación de sitios, monitoreo de la adherencia y análisis de datos complejos[3,6,10]. En oncología, herramientas diagnósticas potenciadas por IA (radiómica, patología computacional) mejoran la selección de pacientes y la evaluación de la respuesta[3]. En trastornos del espectro autista, el algoritmo Q-Finder reanalizó un ensayo de fase III, inicialmente fallido de bumetanida, e identificó subgrupos de respondedores (hasta el 40% de los participantes), demostrando efectos significativos y apoyando una estrategia de medicina de precisión[11].

Biomarcadores digitales y dispositivos portátiles

Los biomarcadores digitales ofrecen mediciones objetivas, continuas y ecológicamente válidas. El endpoint digital de velocidad de zancada (SV95C) para la distrofia muscular de Duchenne, cualificado por la EMA, ilustra su potencial[12]. Los resultados reportados electrónicamente por los pacientes (ePROs) mejoran la calidad de los datos y reducen costos. Un modelo cuantitativo (Project Moneyball) evalúa el impacto de estos biomarcadores en la probabilidad de éxito del estudio y en la reducción del tamaño muestral[12].

Ensayos descentralizados

Los ensayos clínicos descentralizados (DCT) utilizan telemedicina, consentimiento electrónico, monitoreo remoto y dispositivos portátiles para realizar actividades de ensayo fuera de los sitios tradicionales[13]. Mejoran la accesibilidad, el reclutamiento y la inclusión de poblaciones diversas (ancianos, rurales, minorías étnicas), aunque enfrentan desafíos de exclusión digital y de armonización regulatoria[13,14]. La **Tabla 1** resume las innovaciones en ensayos clínicos de fase III.

Las innovaciones descritas para moléculas (diseños adaptativos, protocolos maestros, IA/ML, biomarcadores digitales y ensayos descentralizados) no son

Tabla 1. Resumen de innovaciones en ensayos de fase III para moléculas y sus beneficios demostrados.

Innovación	Mecanismo principal	Beneficio cuantitativo clave
Diseños adaptativos	Modificaciones planificadas vía análisis interinos	Reducción del tamaño muestral hasta 17.6%[8]
Protocolos maestros	Evaluación simultánea de múltiples tratamientos	Aceleración del desarrollo y ahorro de recursos[2,9]
IA/ML	Enriquecimiento predictivo, selección de pacientes	Identifica respondedores en 40% de casos previos negativos[11]
Biomarcadores digitales	Mediciones continuas y objetivas	Mejora la probabilidad de éxito y reduce costos[12]
Ensayos descentralizados	Telemedicina, monitoreo remoto	Mayor inclusión y retención de pacientes[13]

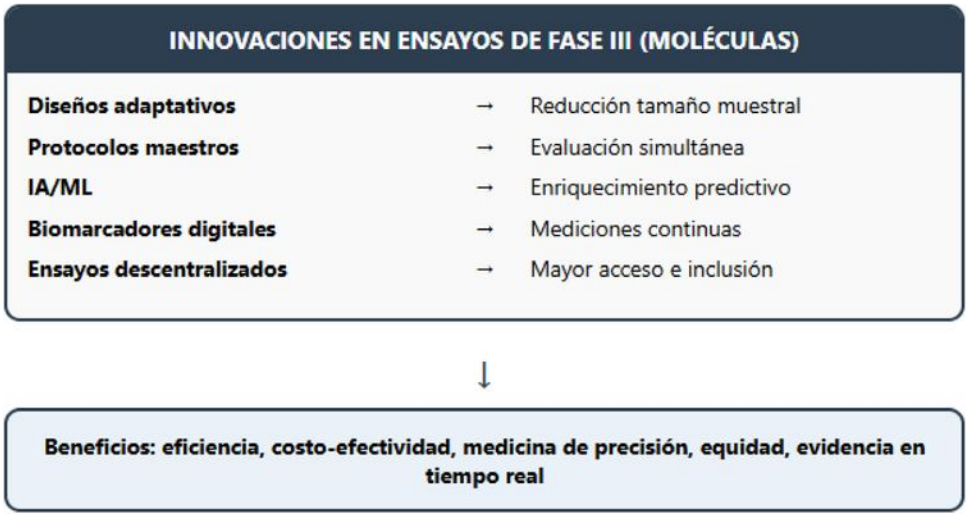


Figura 1. Convergencia de innovaciones en ensayos de fase III para moléculas.

estrictamente para el uso en el ámbito farmacológico; y podrían constituir una estrategia metodológica transversal que puede aplicarse a la generación de evidencia en dispositivos médicos, aunque con ajustes relevantes derivados de la naturaleza propia de estos últimos. Por ejemplo, la IA/ML puede optimizar la selección de operadores en ensayos de dispositivos o automatizar la lectura de imágenes en estudios de neuromodulación; los biomarcadores digitales podrían resultar valiosos para monitorear implantes activos; y los ensayos descentralizados facilitan la vigilancia postcomercialización, un componente estructural de los dispositivos. Colombia, con su creciente capacidad en cardiología intervencionista, ortopedia y neuromodulación, puede capitalizar ambos campos de la investigación clínica. Por ello, se incluyó esta revisión complementaria, no solo para describir las particularidades de los dispositivos, sino también para integrarlas activamente con las innovaciones previas, lo que derivó en oportunidades concretas para posicionar al país como un hub regional de investigación clínica confirmatoria en ambos campos.

Particularidades de los dispositivos médicos y oportunidades para Colombia

Teniendo claro que existen diferencias normativas, técnicas, operativas e incluso de carácter ético entre los estudios con fármacos y con dispositivos médicos, se realizó esta revisión basada en el análisis de estudios pivotales y del contexto regulatorio local. La **Tabla 2** incluye las diferencias entre la confirmación clínica en medicamentos y dispositivos biomédicos.

Tabla 2. Diferencias clave entre la confirmación clínica en fármacos y dispositivos médicos.

Dimensión	Medicamentos (Fase III)	Dispositivos médicos (Estudio pivotal)
Objeto de evaluación	Molécula relativamente estable	Tecnología iterativa, curva de aprendizaje
Mecanismo de efecto	Predominantemente farmacológico	Mecánico, digital, dependiente del operador
Cegamiento	Frecuentemente factible	Difícil; se requiere sham o cegamiento central
Regulación	Fases I-III lineales	Estudios con brazos únicos o comparadores históricos
Post-comereialización	Importante (Fase IV)	Critica y estructural

1. **El operador y el sitio son parte de la intervención**: El resultado depende de la experiencia del operador, volumen del centro y calidad de imágenes. Esto exige criterios de selección de sitios con volumen mínimo y acreditación.
2. **Dificultad del cegamiento**: El doble ciego es a menudo impracticable; los diseños con procedimiento simulado (sham) aumentan el rigor, pero también la complejidad ética[17].
3. **Naturaleza iterativa de la tecnología**: Los dispositivos se modifican tras evidencia temprana, lo que plantea dudas sobre la extrapolabilidad de resultados entre versiones[18].
4. **Evidencia postcomercialización como componente estructural**: El desarrollo depende de registros, vigilancia activa y datos del mundo real (RWD), integrándose con el estudio pivotal en un ecosistema de evidencia continua[15].

Oportunidades para Colombia en dispositivos médicos

Colombia dispone de una ventana estratégica para posicionarse en la investigación clínica de dispositivos médicos de alta complejidad, aprovechando su capacidad instalada en cardiología intervencionista, electrofisiología, neuromodulación, ortopedia y cuidados intensivos[19]. La **Tabla 3** resume las

Tabla 3. Oportunidades y brechas para Colombia en investigación de dispositivos médicos.

Dominio	Oportunidad	Brecha / Riesgo	Implicación estratégica
Sitios de alta complejidad	Centros con experiencia en procedimientos de alta especialidad	Heterogeneidad entre instituciones	Concentrar programas en hubs con experiencia verificable
Costos	Ventaja competitiva frente a Norteamérica y Europa	Necesidad de previsibilidad contractual	Atractivo para estudios multicéntricos si se reduce fricción operativa
Marco regulatorio	Base institucional con INVIMA y comités de ética	Necesidad de agilidad y claridad específica	Ventana para posicionamiento regional con ruta regulatoria especializada
Datos del mundo real	Posibilidad de construir registros hospitalarios	Interoperabilidad y calidad variables	Liderazgo en evidencia híbrida pre/post-comercialización

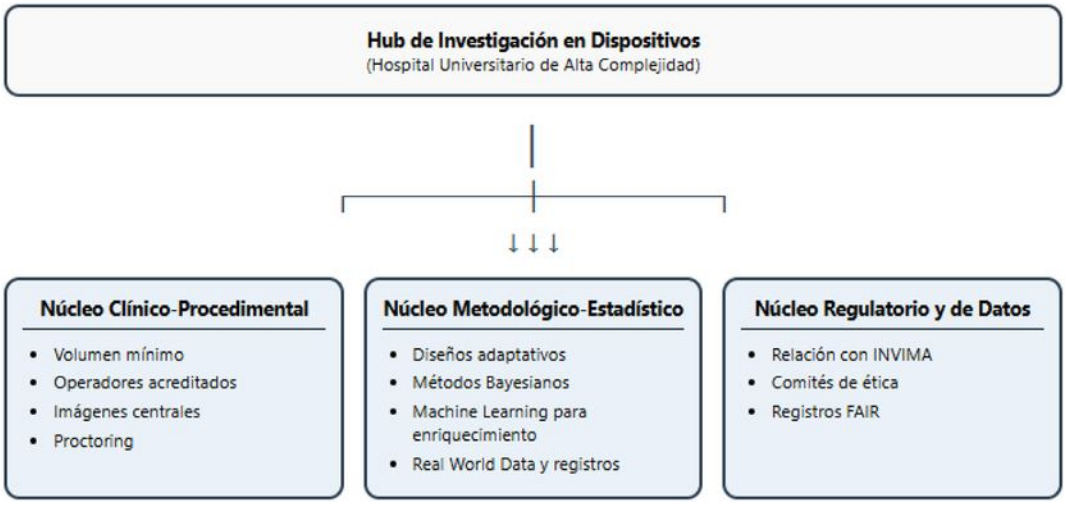


Figura 2. Propuesta de hub especializado en dispositivos médicos para Colombia.

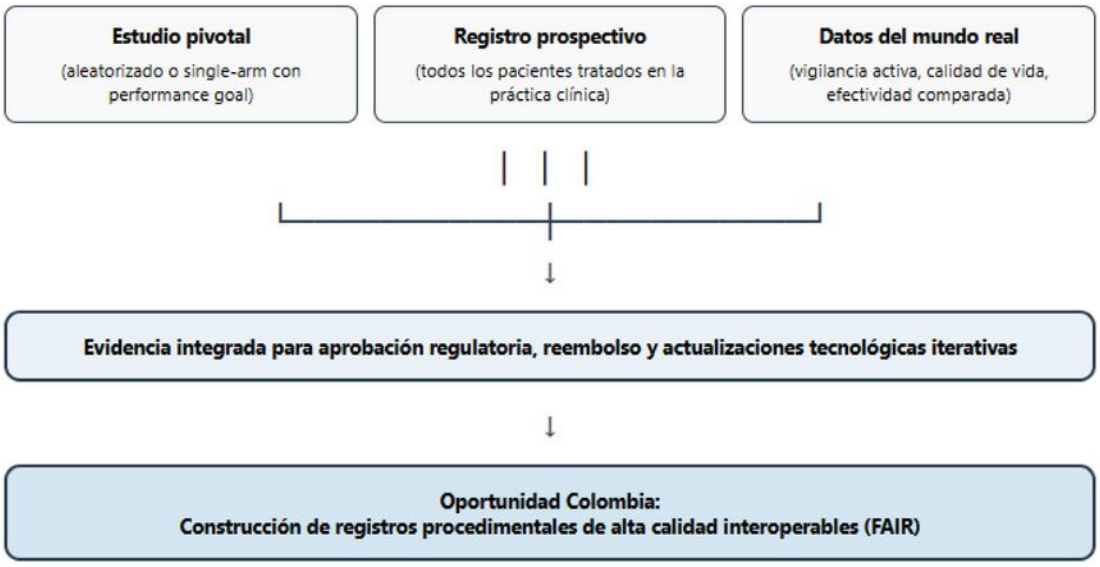


Figura 3. Ciclo de evidencia continua para dispositivos médicos (propuesta para Colombia).

oportunidades y brechas, y las **Figuras 2** y **3** incluyen la propuesta para la creación de un hub especializado y el ciclo para evaluación de dispositivos biomédicos a nivel local.

Discusión y conclusiones integradas

Los ensayos de fase III para moléculas están siendo transformados por innovaciones metodológicas y tecnológicas que mejoran la eficiencia, reducen costos y permiten una medicina más personalizada. Los diseños adaptativos, los protocolos maestros, la IA/ML, los biomarcadores digitales y los ensayos descentralizados ya no son conceptos futuristas, sino realidades operativas con evidencia de beneficios cuantificables[1,3,5,8,11,12]. Para Colombia, el futuro de los ensayos de fase III en moléculas implica una adopción decidida de estas herramientas. El país cuenta con una infraestructura de investigación clínica creciente, centros académicos de calidad y un marco regulatorio (INVIMA) que ha demostrado capacidad de adaptación durante la pandemia. Sin embargo, persisten desafíos: tiempos de activación de los sitios, fragmentación contractual y heterogeneidad en las capacidades de los comités de ética. Superar estas barreras permitirá que Colombia compita no solo por costo y velocidad de reclutamiento, sino también por calidad metodológica y capacidad para implementar diseños adaptativos y descentralizados.

En dispositivos médicos, el escenario podría ser favorable, aunque en un marco distinto. Sus particularidades no necesariamente son obstáculos, sino condiciones de diseño y operación que Colombia podría convertir en ventajas competitivas si consolida capacidades específicas. El país ya cuenta con centros de excelencia en cardiología estructural, neuromodulación y ortopedia que podrían servir como hubs especializados para estudios pivotales internacionales. No obstante, este posicionamiento probablemente dependerá de fortalecer los registros prospectivos de alta calidad y de avanzar en una ruta regulatoria más predecible y compatible con marcos internacionales (p. ej., EU MDR y FDA), sin perder la coherencia con el contexto local.

En conclusión, el futuro de los ensayos de fase III en Colombia podría fortalecerse si se invierte en tres ejes: (1) adopción de innovaciones metodológicas (diseños adaptativos, IA/ML) en ensayos de moléculas; (2) implementación de ensayos descentralizados y de biomarcadores digitales para aumentar la inclusión y la eficiencia; y (3) desarrollo de hubs

especializados en dispositivos médicos con registros interoperables. La articulación de ambos campos, con énfasis en la excelencia especializada y en una ruta regulatoria más predecible, podría contribuir a que Colombia sea un destino más competitivo para la investigación clínica confirmatoria en América Latina. En cualquier caso, el avance dependerá de priorizar la calidad institucional y procedimental (capacidad de los comités de ética, contratos y tiempos de activación, calidad de los datos), más que del volumen de estudios.

Financiación

No se obtuvo financiación externa.

Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de igual manera con el material científico e intelectual, análisis de los datos y redacción del manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores no recibieron ninguna compensación económica, incentivo ni remuneración específica por su participación en la conceptualización, análisis, redacción o decisión de publicar este manuscrito.

Uso de herramientas de inteligencia artificial

Los autores declaran que no se ha utilizado ninguna herramienta de inteligencia artificial en la redacción, análisis o revisión de este artículo.

Referencias

1. Janani L, Taljaard M, Kahan BC, Copas A, Cornelius VR, Eldridge SM. Past, Present and Future of Phase 3 Vaccine Trial Design: Rethinking Statistics for the 21st Century. Clin Exp Immunol. 2024;uxae104.
2. Subbiah V. The next generation of evidence-based medicine. Nat Med. 2023;29(1):49-58.
3. Azenkot T, Blau S, Sharma MR, Unger JM. Artificial Intelligence and Machine Learning Innovations to Improve Design and Representativeness in Oncology Clinical Trials. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2025;45:e473590.
4. Spreafico A, Hansen AR, Abdul Razak AR, Bedard PL, Siu LL, Tannock IF. The Future of Clinical Trial Design in Oncology. Cancer Discov. 2021;11(4):822-37.
5. Chen YQ, Fong Y, Follmann D. Design Considerations for Vaccine Trials with a Special Focus on COVID-19 Vaccine Development. J Data Sci. 2021;18(3):456-78.
6. Levine AB. AI-Enabled Clinical Trials. In: Machine Learning in Clinical Research. Boca Raton: CRC Press; 2022. p. 89-112.
7. Oikonomou EK, et al. An explainable machine learning-based phenomapping strategy for adaptive predictive enrichment in randomized clinical trials. NPJ Digit Med. 2023;6(1):123.
8. Yu R, et al. Machine learning assisted adjustment boosts efficiency of exact inference in randomized controlled trials. Sci Rep. 2025;15:8765.
9. Palermos D, Gomatou G, Syrigos N, Kotteas E. Lung Cancer Clinical Trials with a Seamless Phase II/III Design: Systematic Review. J Clin Med. 2022;11(23):7176.
10. Ezzati A. Enhancing Alzheimer Disease Clinical Trials With Predictive Machine Learning Models. Alzheimers Dement. 2024;20(2):1123-34.
11. Wagner E, et al. Treating autism with Bumetanide: Identification of responders using Q-Finder machine learning algorithm. Transl Psychiatry. 2026;16:48.
12. Mori M, Pletcher M, Krumholz HM. Quantifying the Benefits of Digital Biomarkers and Technology-Based Study Endpoints in Clinical Trials: Project Moneyball. Digit Biomark. 2022;6(3):87-95.
13. Franzoi MA, Agostinetto E, Perachino M, et al. Unlocking digitally enabled research in oncology: the time is now. ESMO Open. 2023;8(3):101633.
14. Upputuri RK. Automation and Data Integrity in Regulatory Submissions: Innovations for Decentralized Clinical Trials. Int J Sci Res Comput Sci Eng Inf Technol. 2025;11(2):112-21.
15. Sedrakyan A, Campbell B, Merino JG, Kuntz R, Hirst A, McCulloch P. IDEAL-D: a rational framework for evaluating and summarizing the evidence base for medical device effectiveness. BMJ. 2016;353:i2674.
16. McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. Lancet. 2009;374(9695):1105-12.
17. Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P; CONSORT Group. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. Ann Intern Med. 2008;148(4):295-309.
18. Kelly CJ, Karthikesalingam A, Suleyman M, Corrado G, King D. Key challenges for delivering clinical impact with artificial intelligence. BMC Med. 2019;17(1):195.
19. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Marco regulatorio para investigación clínica de dispositivos médicos en Colombia. Bogotá: INVIMA; 2024.

MEDICINA

Artículo de revisión

Renovación y evolución de las agencias regulatorias en América Latina: cómo promover la investigación clínica

Renewal and evolution of regulatory agencies in Latin America: how to promote clinical research

Pablo Mandó[1]*

[1]Oncólogo Clínico, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínica (CEMIC), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Recibido: 19 junio 2026
Aceptado: 22 julio 2026
Publicado: 16 septiembre 2026

***Correspondencia:** Pablo Mandó. pablomando@gmail.com

Resumen

La investigación clínica en América Latina representa una fracción menor de la actividad global, a pesar de las ventajas poblacionales y operativas de la región. Este artículo de revisión analiza el papel de las agencias regulatorias nacionales como facilitadoras o obstaculizadoras del desarrollo de ensayos clínicos. Se identifican tres brechas estructurales: tiempos de aprobación heterogéneos, procesos secuenciales que separan la evaluación sanitaria, la ética y la aduanera, y la ausencia de mecanismos de armonización regional. Como factores perpetuadores se señalan la fragmentación institucional, la digitalización incompleta, la falta de procedimientos formalizados de confianza regulatoria, y una cultura institucional de aversión al riesgo. Se proponen cuatro líneas de acción: implementación de ventanillas únicas digitales con revisión paralela, adopción formal de mecanismos de confianza regulatoria, establecimiento de vías expeditas para necesidades no cubiertas, y creación de un foro regional de agencias según recomendación de la Organización Panamericana de la Salud. Se concluye que la renovación regulatoria es una condición necesaria para que América Latina pase de ser receptora pasiva a ser generadora activa de evidencia clínica.

Palabras clave: Agencias regulatorias. Ensayos clínicos. América Latina. Reliance regulatorio. Armonización.

Abstract

Clinical research in Latin America accounts for a small fraction of global activity, despite the region's large population and operational advantages. This review article examines the role of national regulatory agencies as both facilitators and barriers to clinical trial development. Three structural gaps are identified: heterogeneous approval times, sequential

Med 2026; 48(2): 242-249
https://doi.org/10.56050/RM-48-2-07
www.revistamedicina.net

© 2026 Los autores. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia **Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)**. Publicado con index en nombre de Academia Nacional de Medicina de Colombia.

processes that separate health, ethical, and customs evaluations, and the absence of regional harmonization mechanisms. Perpetuating factors include institutional fragmentation, incomplete digitalization, lack of formalized reliance procedures, and an institutional culture of risk aversion. Four action lines are proposed: implementation of integrated digital single-window systems with parallel review, formal adoption of reliance mechanisms, establishment of expedited pathways for unmet needs, and creation of a regional agency forum as recommended by the Pan American Health Organization (2024). It is concluded that regulatory renewal is a necessary condition for Latin America to transition from a passive recipient to an active generator of clinical evidence.

Keywords: Regulatory agencies. Clinical trials. Latin America. Regulatory reliance. Harmonization.

Introducción

La investigación clínica constituye un componente central del ecosistema de innovación en salud. Establece la seguridad y la eficacia de las nuevas intervenciones terapéuticas y constituye un indicador de la soberanía científica de un país. Sus beneficios permiten, además, en sistemas de salud frágiles, una mejora en el acceso a tecnologías que, a pesar de aprobaciones locales, no logran el acceso universal deseado. América Lati na, con su diversidad poblacional y genética, una alta carga de enfermedades crónicas y una infraestructura sanitaria en proceso de maduración, ha sido identificada como una región con un potencial significativo para la investigación clínica global[1]. Las ventajas comparativas incluyen poblaciones numerosas sin tratamientos previos, tasas de reclutamiento rápidas y costos operativos inferiores a los de Estados Unidos o Europa, lo que ha atraído un interés creciente por parte de patrocinadores internacionales[2].

Este potencial permanece en gran medida inexplorado. A pesar de concentrar más del 8% de la población mundial, América Latina representa menos del 2% de los ensayos clínicos a nivel global. La brecha es particularmente evidente en oncología, donde la carga de enfermedad es desproporcionadamente alta en relación con la producción de evidencia[1]. Las consecuencias son concretas: retraso en el acceso de los pacientes a terapias innovadoras, dependencia estructural de agendas de investigación definidas por la industria farmacéutica de países de altos ingresos, que patrocina casi la totalidad de los ensayos activos en la región, y subrepresentación sistemática de poblaciones latinoamericanas en los datos que sustentan aprobaciones regulatorias a nivel global. Como señalan Vera-Torres y colaboradores, “la región ha sido tradicionalmente un receptor de evidencia, no un generador de ella”[3].

Las explicaciones tradicionales atribuyen esta situación a déficits de infraestructura, de financiamiento o de capital humano especializado. Un análisis detallado sugiere que las barreras regulatorias y administrativas constituyen un factor crítico, a menudo subestimado. Las agencias regulatorias nacionales (ANMAT (Argentina), ANVISA (Brasil), COFEPRIS (México), INVIMA (Colombia), ISP (Chile) y DIGEMID (Perú)) enfrentan desafíos comunes que afectan directamente la viabilidad y la competitividad de los ensayos clínicos[4]. Estos incluyen procesos de revisión secuenciales que separan la aprobación sanitaria, la evaluación ética y los permisos de importación; la heterogeneidad de requisitos entre países, que dificulta los ensayos multinacionales; la ausencia de procedimientos acelerados explícitos para diseños innovadores; y la adopción incompleta de estándares internacionales, como las guías ICH-E6(R2) o E8(R1)[2]. Los tiempos de aprobación varían entre 29 días en Chile y 150 días en Brasil[1]. Esta variabilidad se traduce en costos operativos adicionales para los patrocinadores, en la pérdida de ventanas competitivas y en demoras en el acceso de los pacientes a terapias potencialmente beneficiosas.

Frente a este diagnóstico de fragmentación, lentitud y asimetría regulatoria, se requiere un nuevo rol para las agencias. Es necesario transitar de una concepción tradicional de entes de control y fiscalización a

un paradigma de facilitadores estratégicos del ecosistema de investigación, sin comprometer los principios éticos ni los estándares de seguridad. Este cambio implica cuatro dimensiones interconectadas: (a) armonización regional y convergencia regulatoria; (b) digitalización y simplificación de flujos de trabajo; (c) adopción explícita de mecanismos de *reliance* o confianza regulatoria, mediante los cuales las agencias locales se apoyan en evaluaciones realizadas por agencias de referencia internacionales (Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), Agencia Europea de Medicamentos (EMA)); y (d) implementación de vías expeditas y procedimientos acelerados para ensayos que aborden necesidades no cubiertas o utilicen diseños metodológicos innovadores[5].

La pandemia de COVID-19 ofreció una prueba de concepto de que esta agilidad es posible cuando hay voluntad política y marcos flexibles. Varios países de la región redujeron drásticamente los tiempos de aprobación, lo que demuestra que las barreras regulatorias son el resultado de procesos y culturas institucionales transformables. El desafío actual es institucionalizar estas lecciones y aplicarlas a toda la investigación clínica.

El presente manuscrito tiene tres objetivos. Primero, analizar críticamente el estado actual de las agencias regulatorias en América Latina e identificar las brechas específicas que afectan el desarrollo y la competitividad de la investigación clínica. Segundo, proponer un modelo de renovación regulatoria basado en buenas prácticas internacionales, experiencias locales exitosas y recomendaciones de organismos internacionales. Tercero, ofrecer recomendaciones concretas y una hoja de ruta dirigida a tomadores de decisiones, agencias reguladoras y organismos de cooperación regional. En el contexto de la escasa evidencia de la eficacia de las estrategias, esta propuesta se centra en el diagnóstico operativo y en las soluciones concretas, dejando de lado el marco de políticas públicas y los nuevos modelos regulatorios que serán abordados por otros autores en este número especial.

Diagnóstico operativo de las agencias regulatorias en América Latina

Las agencias reguladoras nacionales constituyen la puerta de entrada obligatoria para cualquier ensayo clínico en América Latina. En los países con mayor actividad investigadora, las entidades responsables son: ANVISA (Brasil), ANMAT (Argentina), COFEPRIS (México), INVIMA (Colombia), ISP (Chile) y DIGEMID (Perú). Aunque todas comparten el objetivo de garantizar la seguridad de los participantes y la calidad de los datos, sus estructuras, recursos y tiempos de respuesta difieren sustancialmente.

Los plazos de aprobación para iniciar un ensayo clínico varían significativamente entre regiones. Chile presenta la mediana más baja, de 29 días, seguida de Argentina, con 52 días. En un segundo grupo se encuentran México y Colombia, con aproximadamente 60 días, mientras que Perú alcanza los 87,5 días. Brasil, el país con mayor volumen de ensayos, presenta los tiempos más prolongados, con un rango de 120 a 150 días[1]. Esta variabilidad de hasta 5 veces entre países de la misma región representa un desafío mayúsculo para los ensayos clínicos multinacionales, que deben adaptar sus cronogramas al país más lento.

Más allá de los tiempos, existen brechas estructurales que afectan la eficiencia del ecosistema. La primera es la secuencialidad de los procesos. En la mayoría de los países, la aprobación sanitaria, la evaluación ética y los permisos de importación se tramitan de forma sucesiva y no en paralelo, lo que multiplica los tiempos de espera. La segunda brecha es la ausencia de vías expeditas y explícitas para ensayos que abordan necesidades no cubiertas o emplean diseños innovadores. A diferencia de la FDA (Fast Track, Breakthrough Therapy) o la EMA (PRIME), ninguna agencia latinoamericana cuenta con procedimientos acelerados formalizados para la aprobación de ensayos clínicos, más allá de los mecanismos excepcionales utilizados durante la pandemia de COVID-19[2]. La tercera brecha es la falta de armonización regional. Cada agencia tiene requisitos documentales, formatos y plazos distintos, lo

que obliga a los patrocinadores a preparar *dossieres* específicos para cada país. Esta fragmentación encarece los ensayos multinacionales y disuade la inversión en la región[5].

La consecuencia agregada es una pérdida de competitividad regional. Mientras que países como Corea del Sur o Singapur pueden aprobar un ensayo en 30 días o menos, los largos plazos en Latinoamérica desincentivan la participación en ensayos clínicos, sobre todo en fases tempranas. Esto perpetúa el ciclo de dependencia: sin participación en fases tempranas, no se desarrolla experiencia local en investigación innovadora; sin experiencia local, los patrocinadores siguen prefiriendo otros destinos.

Factores que perpetúan la ineficiencia regulatoria

La primera y más estructural de las barreras es la fragmentación del ecosistema regulatorio latinoamericano. A diferencia de la Unión Europea, donde la EMA centraliza o armoniza los procedimientos, en América Latina cada país opera de manera independiente, con legislaciones, formularios y plazos propios. Esta fragmentación tiene un costo directo: los patrocinadores deben presentar *dossieres* sustancialmente diferentes para cada país, lo que multiplica el trabajo administrativo y los tiempos de preparación[2].

La ausencia de un foro regional permanente que permita la convergencia regulatoria ha sido identificada por la Organización Panamericana de la Salud como una de las principales debilidades del sistema. En 2024, la OPS recomendó explícitamente la creación de un espacio de coordinación entre las agencias de la región, siguiendo el modelo de otras regiones como el Sudeste Asiático (ASEAN) o África (AMRH)[4]. Sin embargo, a la fecha, los esfuerzos de armonización han sido puntuales, liderados por iniciativas bilaterales o por organismos como el CPANDRH (Consejo Panamericano de Armonización de Normas para Dispositivos Médicos), cuyo alcance no abarca de manera integral el ámbito de los ensayos clínicos.

La segunda categoría de factores se relaciona con la falta de una digitalización integral. Si bien países como Argentina, Perú y Colombia han implementado plataformas digitales para la recepción de solicitudes, estas herramientas no siempre integran los diferentes pasos del proceso: aprobación sanitaria, evaluación ética y permisos de importación y aduanas[5]. La persistencia de la lógica secuencial, en la que cada paso debe completarse antes de iniciar el siguiente, en lugar de tramitarse en paralelo, es uno de los principales determinantes de los largos tiempos observados.

La experiencia de la pandemia de COVID-19 y de las agencias regulatorias en otras regiones ha demostrado que la revisión paralela es técnicamente viable. Varios países lograron reducir drásticamente los tiempos de aprobación, mediante la habilitación de ventanillas únicas y la coordinación interinstitucional[4]. El desafío actual es institucionalizar estas lecciones y extenderlas a todo el ámbito de la investigación clínica, superando la lógica de la excepcionalidad.

Un tercer factor perpetuador es la ausencia de mecanismos explícitos de *reliance* o confianza regulatoria. El *reliance* es la práctica mediante la cual una agencia regulatoria se apoya en la evaluación ya realizada por otra agencia de referencia (como la FDA, la EMA o una agencia regional calificada) para agilizar su propia decisión, sin repetir el análisis completo[6]. En América Latina, aunque en la práctica algunas agencias consultan informalmente a referentes internacionales, no existen procedimientos formalizados que otorguen predictibilidad a los patrocinadores. La adopción explícita del *reliance*, acompañada de acuerdos de confidencialidad y de estándares de calidad compartidos, podría reducir los tiempos de aprobación sin comprometer la seguridad de los participantes. La Organización Panamericana de la Salud ha impulsado guías en esta dirección, pero su implementación efectiva requiere voluntad política y capacidad técnica que aún no se han consolidado en la mayoría de los países.

Finalmente, existe un factor cultural que no debe subestimarse. Las agencias regulatorias latinoamericanas han operado históricamente bajo una lógica de "riesgo cero" y control exhaustivo, antes que bajo una lógica de gestión de riesgos adaptada al nivel de amenaza. Esta aversión al riesgo se traduce en procedimientos redundantes, solicitudes de información excesivas y resistencias internas a la adopción de mecanismos ágiles[3]. La superación de esta barrera requiere no solo cambios normativos, sino también programas de capacitación continua para los evaluadores que les permitan familiarizarse con estándares internacionales, como las guías de la ICH, y desarrollar criterios para la revisión de ensayos de bajo riesgo.

Oportunidades de renovación regulatoria

A) Digitalización y ventanillas únicas: experiencias en marcha

La primera oportunidad de renovación radica en la consolidación de plataformas digitales integrales que abarquen todos los pasos del proceso de aprobación. Argentina ha sido pionera en la región con la implementación de su sistema de presentación electrónica, que permite el seguimiento en línea de las solicitudes y ha contribuido a reducir los tiempos de respuesta a una mediana de 52 días[1]. Perú y Colombia han seguido pasos similares, aunque con distintos grados de avance.

El siguiente salto cualitativo consiste en pasar de la digitalización de trámites a la revisión paralela integrada: que la misma plataforma permita la evaluación simultánea por parte de la agencia regulatoria, del comité de ética (cuando corresponda) y de las autoridades aduaneras. Esta integración, ya operativa en países como Chile, podría reducir los tiempos totales. La Ley 14.874/2024 de Brasil, que creó el Sistema Nacional de Ética en Investigación con Seres Humanos y separó la evaluación ética de la aprobación sanitaria para permitir la revisión paralela, demuestra que las reformas legales son factibles. Otros países pueden adoptar modelos similares con adaptaciones a sus realidades.

B) Mecanismos de reliance: aprender de agencias de referencia

La segunda oportunidad es la adopción formal de mecanismos de *reliance* o confianza regulatoria. El concepto es simple: si un ensayo clínico ya ha sido aprobado por una agencia de referencia rigurosa (FDA, EMA o una agencia regional calificada), la agencia local puede basar su decisión en esa evaluación previa, realizando únicamente una verificación de pertinencia local (contexto epidemiológico, consideraciones ético-culturales, normativa nacional)[6].

La Organización Mundial de la Salud ha desarrollado guías detalladas para la implementación del *reliance*, que han sido adoptadas con éxito en países de África y el Sudeste Asiático[6]. En América Latina, aunque algunas agencias consultan informalmente las decisiones de referentes internacionales, no existen procedimientos formalizados que ofrezcan predictibilidad a los patrocinadores. Brasil ha dado el paso más concreto en esta dirección. La Resolución de Directorio Colegiado (RDC) 997/2025 de ANVISA establece una "fila de revisión optimizada" que acepta evaluaciones realizadas por Agencias Regulatorias Extranjeras Equivalentes (AREE), incluyendo FDA, EMA, Health Canada, Swissmedic, Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) del Reino Unido y Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) de Japón. Esta medida puede reducir los tiempos de revisión hasta en un 60% y constituye el mecanismo de *reliance* más avanzado de la región. La implementación del *reliance* podría reducir los tiempos de revisión sin comprometer la seguridad, liberando recursos técnicos para la evaluación de ensayos verdaderamente novedosos que requieran análisis más profundos[2].

C) Vías expeditas para necesidades no cubiertas

Una tercera oportunidad es el establecimiento de vías de aprobación acelerada para ensayos que aborden necesidades no cubiertas: enfermedades raras, condiciones desatendidas, poblaciones pediátricas o emergencias sanitarias[7]. Brasil también ha avanzado en esta dimensión. La RDC 1.001/2026 establece criterios explícitos de

priorización para las solicitudes de ensayos clínicos, según su relevancia para el Sistema Único de Salud (SUS). Aún no existe en la región un sistema estructurado comparable al Fast Track de la FDA o al PRIME de la EMA, pero la experiencia brasileña ofrece un punto de partida[2].

La propuesta concreta es doble. Por un lado, establecer criterios explícitos de priorización (gravedad de la enfermedad, ausencia de alternativas terapéuticas, potencial de beneficio significativo). Por otro lado, implementar procedimientos de consultas científicas tempranas, mediante los cuales los patrocinadores puedan dialogar con la agencia antes de la presentación formal, para resolver dudas metodológicas y alinear expectativas. Esta práctica, común en agencias maduras, reduce las solicitudes de información adicional y acelera la aprobación final[5].

D) Hacia un foro regional de agencias

Finalmente, la oportunidad más estratégica es la creación de un foro regional permanente de agencias regulatorias, tal como lo recomendó la Organización Panamericana de la Salud en 20244. Este foro permitiría el intercambio de experiencias y buenas prácticas, la armonización progresiva de los requisitos documentales, el reconocimiento mutuo de las evaluaciones (*reliance* regional) y la formación conjunta de evaluadores. Iniciativas como el CPANDRH han demostrado que la cooperación técnica es posible, aunque su alcance ha sido limitado. Un foro específicamente dedicado a ensayos clínicos, con la participación de todas las agencias de la región (incluidas las de Centroamérica y el Caribe), representaría un avance cualitativo hacia la convergencia regulatoria y, en última instancia, hacia la competitividad regional en investigación clínica.

Recomendaciones y hoja de ruta para agencias regulatorias

A partir del diagnóstico presentado y de las oportunidades identificadas, se proponen recomendaciones concretas dirigidas a dos tipos de actores: las propias agencias regulatorias y los tomadores de decisión que definen su mandato y recursos.

1) Recomendaciones para las agencias regulatorias

- Implementar ventanillas únicas digitales con revisión paralela: La primera y más urgente recomendación es avanzar hacia plataformas digitales que integren la aprobación sanitaria, la verificación ética y los permisos de importación en un flujo paralelo, no secuencial. Se recomienda que las agencias realicen un diagnóstico de sus sistemas actuales y establezcan un plan de transición con metas concretas a 12 y 24 meses.
- Adoptar formalmente mecanismos de *reliance*: Las agencias deben desarrollar guías explícitas para la aceptación de evaluaciones realizadas por agencias de referencia. Esto no implica una delegación irresponsable, sino un procedimiento estructurado que incluye la verificación de la pertinencia local y acuerdos de confidencialidad.
- Establecer vías tempranas de consulta científica: Se recomienda crear programas de asesoría científica temprana, abiertos a patrocinadores (industriales y académicos), que permitan resolver dudas metodológicas y regulatorias antes de la presentación formal de la solicitud. Esta práctica, común en agencias maduras, reduce significativamente las solicitudes de información adicional durante la revisión.
- Publicar indicadores de desempeño transparentes: Las agencias deben comprometerse a publicar trimestralmente indicadores clave: tiempo mediano de aprobación, porcentaje de solicitudes resueltas dentro de plazos establecidos y tasa de solicitudes de información adicional. La transparencia es un mecanismo de rendición de cuentas que también orienta las expectativas de los patrocinadores.

2) Recomendaciones para tomadores de decisión

- Asignar presupuestos específicos para modernización tecnológica: La digitalización y la capacitación de personal requieren inversión. Se recomienda que los ministerios de salud y hacienda asignen partidas presupuestarias específicas para la modernización de las agencias, con metas vinculadas a la reducción de tiempos de aprobación.
- Proteger la autonomía técnica de las agencias: La rotación de personal basada en criterios políticos es una de las principales causas de pérdida de capacidad técnica. Se recomienda establecer mecanismos de carrera profesional para los evaluadores regulatorios, con estabilidad en el cargo y requisitos de calificación claros.
- Participar activamente en el foro regional recomendado por OPS: Los tomadores de decisión deben respaldar políticamente la creación y sostenimiento de un foro regional de agencias regulatorias, asignando recursos para la participación continua y comprometiéndose a implementar los acuerdos de armonización que de él emanen.

Conclusiones

América Latina posee un potencial significativo para convertirse en un actor relevante en la investigación clínica global, caracterizado por poblaciones diversas, costos competitivos y una infraestructura sanitaria en desarrollo. Sin embargo, este potencial permanece ampliamente subexplotado debido a ineficiencias estructurales en sus marcos regulatorios. El diagnóstico presentado en este manuscrito revela que los tiempos de aprobación varían hasta en cinco veces entre los países de la región, que los procesos secuenciales multiplican innecesariamente los plazos y que la fragmentación normativa desincentiva los ensayos multinacionales. La mayoría de las agencias carecen de mecanismos explícitos de *reliance*, vías expeditas para necesidades no cubiertas o procedimientos de asesoría científica temprana.

La renovación regulatoria es posible y necesaria. La digitalización de las ventanillas únicas, la adopción de la revisión paralela, la implementación formal del *reliance* y la creación de un foro regional de agencias constituyen pasos concretos hacia un nuevo paradigma. Las agencias deben transitar de meros entes de control a facilitadores estratégicos del ecosistema de investigación. El desafío es urgente. Sin una renovación regulatoria profunda, América Latina seguirá siendo una receptora pasiva de evidencia generada en otros contextos, en lugar de convertirse en generadora activa de conocimiento adaptado a sus propias necesidades epidemiológicas. La hoja de ruta aquí propuesta ofrece un punto de partida para este cambio.

Tabla 1. Plan de acción para lograr una transformación de las agencias regulatorias.

Plazo	Acción	Actores responsables
Corto plazo (6-12 meses)	Publicar indicadores de desempeño trimestrales	Agencias regulatorias
Corto plazo (6-12 meses)	Establecer programa piloto de consulta científica temprana	Agencias con apoyo de OPS
Mediano plazo (12-24 meses)	Implementar ventanilla única digital con revisión paralela	Agencias + ministerios de salud
Mediano plazo (12-24 meses)	Adoptar guías formales de confianza regulatoria	Agencias + OPS/WHO
Largo plazo (24-36 meses)	Consolidar foro regional de agencias y primeros acuerdos de armonización	Todos los países de la región + OPS

Financiación

No se obtuvo financiación externa.

Contribución de autoría

El autor certifica que el material científico y el análisis de los datos generó un manuscrito original.

Conflictos de interés

El autor no recibió ninguna compensación económica, incentivo ni remuneración específica por su participación en la conceptualización, análisis, redacción o decisión de publicar este manuscrito.

Uso de herramientas de inteligencia artificial

Los autores declaran que no se ha utilizado ninguna herramienta de inteligencia artificial en la redacción, análisis o revisión de este artículo.

Referencias

1. Garzón-Dangond JM, Arrieta O, Mandó P, Corrales L, Martín C, Waisberg F, Franco S, Rojas L, Zuluaga J, Mantilla W, Cordeiro de Lima VC, Sánchez N, Gutiérrez-Babativa L, de Las Salas B, Barrios C, Cardona AF. Challenges and Opportunities for Cancer Clinical Trials Development in Latin America. JCO Glob Oncol. 2025 Dec;11:e2500383. Disponible en: https://doi.org/10.1200/GO-25-00383.
2. Argotti U, Leyens L, Lisbona C, López P, Alonso-Orgaz S, Nevado A, Cozzi V. Comparison of the Latin America Regulation Landscape and International Reference Health Authorities to Hasten Drug Registration and Clinical Research Applications. Ther Innov Regul Sci. 2023 Nov;57(6):1287-1297. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s43441-023-00565-7.
3. Vera-Torres A, Cortes-Mejia NA, de la Hoz-Valle JA, Bejarano-Ramírez DF. Challenges of high-quality clinical research in Colombia: an example of a clinical trial amidst the COVID-19 pandemic. J Public Health Policy. 2025 Dec;46(4):916-924. Disponible en: https://doi.org/10.1057/s41271-025-00598-2.
4. Pan American Health Organization. The region needs to improve the efficiency of regulatory entities overseeing clinical trials [Internet]. Washington DC: PAHO; 2024 Sep 13 [citado 2026 Feb 20]. Disponible en: https://www.paho.org/en/news/13-9-2024-region-needs-improve-efficiency-regulatory-entities-overseeing-clinical-trials
5. Padua A, Partika L, Bonamici D, Rahal Cabello J, Kohiyama C, Spinardi P, Castro A, Rolim A, Souto F. Registration pathways to accelerate regulatory assessment of innovative medicines in Latin America. J Public Health Policy. 2020 Dec;41(4):481-495. Disponible en: https://doi.org/10.1057/s41271-020-00245-y.
6. World Health Organization. Good reliance practices for regulatory decision-making. WHO Technical Report Series No. 1033. Geneva: WHO; 2021.
7. Liberti L, Brecjenridge A, Hoekmen J, Leufkens H, Lumpkin M, McAuslane N, Stolk P, Zhi K, Rago L. Accelerating access to new medicines: current status of facilitated regulatory pathways used by emerging regulatory authorities. Globally applicable facilitated regulatory pathways to improve equitable access to medicine. J Public Health Policy. 2017;37(3):315–33.

MEDICINA

Artículo de revisión

Implementación de unidades de investigación clínica en cáncer en Colombia: carga de enfermedad, gasto sanitario, beneficios, barreras y facilitadores en el contexto latinoamericano

Implementation of clinical research units in cancer in Colombia: disease burden, healthcare expenditure, benefits, barriers and facilitators in the Latin American context

Manuel Enrique González-Fernández[1]*, Sandra Aruachán-Vesga[2], Sindy Pahola Pulgarín[3], Danis Mestra Rojas[4], Javier Ospina[5]

[1]Director Auna Ideas, Red Auna Colombia, Bogotá, Colombia
[2]Investigador Unidad de Investigación y Estudios Clínicos, Clínica IMAT Oncomédica Auna, Montería, Colombia
[3]Gerente de Investigación Clínica, Red Auna Colombia, Bogotá, Colombia
[4]Secretaria Técnica de Comités de Ética, Red Auna Colombia, Bogotá, Colombia
[5]Gestión de Investigación Básica, Epidemiológica y Aplicada, Clínica IMAT Oncomédica Auna, Montería, Colombia

Recibido: 19 junio 2026
Aceptado: 22 julio 2026
Publicado: 16 septiembre 2026

***Correspondencia:** Manuel Enrique González-Fernández. manuel.gonzalez@auna.org

Resumen

Antecedentes: La carga oncológica en América Latina y el Caribe (LATAM) crece de forma sostenida, con 1.551.060 nuevos casos y 749.242 muertes en 2022, lo que genera un gasto sanitario que tensiona críticamente los sistemas de salud regionales.

Objetivo: Sintetizar la evidencia sobre la carga de enfermedad oncológica y el gasto sanitario en LATAM, así como sobre los beneficios, barreras y facilitadores para la implementación de unidades de investigación clínica (UIC) oncológicas en Colombia, con énfasis en estudios patrocinados por la industria farmacéutica y financiados por el sector público.

Método: Revisión narrativa estructurada de la literatura indexada en PubMed, SCOPUS, CINAHL, LILACS y SciELO, publicada entre 2021 y 2026 en inglés, español y portugués. Se aplicaron los principios del marco PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses — Scoping Reviews) para orientar la estrategia de búsqueda.

Med 2026; 48(2): 250-260
https://doi.org/10.56050/RM-48-2-08
www.revistamedicina.net

© 2026 Los autores. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia **Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)**. Publicado con index en nombre de Academia Nacional de Medicina de Colombia.

Resultados: Los estudios clínicos patrocinados generan ahorros anuales de USD 48,8 millones para el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) con una tasa de participación del 20%, y ahorros observados de USD 1.526.320 en un único centro institucional. Las principales barreras identificadas son la complejidad regulatoria del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), la fragmentación del SGSSS, el déficit de talento humano especializado y la interoperabilidad limitada de las historias clínicas electrónicas. Los facilitadores más robustos incluyen la articulación de redes asistenciales, los centros oncológicos comprensivos, los ensayos clínicos descentralizados y la inteligencia artificial responsable.

Conclusiones: Colombia reúne condiciones estructurales favorables para consolidar un nodo regional de investigación clínica oncológica. La implementación exitosa de una UIC requiere intervenciones coordinadas para abordar barreras regulatorias, digitales, de talento humano y geográficas, sustentadas en la experiencia institucional acumulada y en modelos de gobernanza con un soporte directivo explícito.

Palabras clave: Ensayos clínicos como asunto. Colombia. Inteligencia artificial. Investigación clínica. Costo de enfermedad. Neoplasias.

Abstract

Background: The cancer burden in Latin America and the Caribbean (LATAM) is growing steadily, with 1,551,060 new cases and 749,242 deaths in 2022, generating healthcare expenditures that critically strain regional health systems.

Objective: To synthesize evidence on oncological disease burden and healthcare expenditure in LATAM, and on the benefits, barriers, and facilitators for implementing oncology clinical research units (CRU) in Colombia, with emphasis on industry-sponsored and publicly funded clinical trials.

Method: Structured narrative review of literature indexed in PubMed, SCOPUS, CINAHL, LILACS, and SciELO, published between 2021 and 2026 in English, Spanish, and Portuguese, guided by PRISMA-ScR principles.

Results: Sponsored clinical trials generate annual savings of USD 48.8 million for the Colombian health system at 20% patient participation and observed savings of USD 1,526,320 in a single institutional center. Main barriers include INVIMA regulatory complexity, SGSSS fragmentation, deficits in the specialist workforce, and limited interoperability of electronic health records. Key facilitators include integrated care networks, comprehensive cancer centers, decentralized clinical trials, and responsible artificial intelligence.

Conclusions: Colombia holds favorable structural conditions to consolidate a regional oncology clinical research hub. Successful CRU implementation requires coordinated interventions addressing regulatory, digital, workforce, and geographical barriers, supported by accumulated institutional experience and governance models with explicit executive commitment.

Keywords: Clinical trials as topic. Artificial intelligence. Clinical research. Cost of illness. Colombia. Neoplasms.

Introducción

El cáncer representa uno de los principales desafíos de salud pública en América Latina y el Caribe (LATAM). Con 1.551.060 nuevos casos y 749.242 muertes registrados en 2022, la región enfrenta una carga oncológica creciente y heterogénea, determinada en gran medida por el nivel de desarrollo de cada país medido por el Índice de Desarrollo Humano (IDH)[1]. A esta carga se suma un gasto sanitario que en varios países supera el 4-7% del producto interno bruto (PIB), generando toxicidad financiera en pacientes y familias[2-8].

En este contexto, las unidades de investigación clínica (UIC) oncológicas patrocinadas por la industria farmacéutica y por financiadores públicos emergen como una estrategia costoeficiente para mitigar la carga económica del cáncer, transferir tecnología y fortalecer la capacidad técnica de los sistemas de salud. Estudios recientes documentan que la participación de pacientes en ensayos clínicos oncológicos patrocinados puede generar ahorros anuales de USD 48,8 millones para el SGSSS colombiano con una tasa de participación del 20%, y ahorros observados de USD 1.526.320 en un único centro institucional[3,9-21]. Sin embargo, la expansión de las UIC oncológicas en Colombia y LATAM enfrenta barreras estructurales de orden regulatorio, tecnológico, de talento humano y geográfico, que limitan la equidad en el acceso a ensayos clínicos y la representatividad de las cohortes de investigación[7,10]. A la vez, emergen facilitadores robustos en la articulación de redes asistenciales: los centros comprensivos oncológicos, los ensayos clínicos descentralizados (DCT, *Decentralized Clinical Trials*) y la inteligencia artificial (IA) responsable[11,13,19-23].

La presente revisión narrativa estructurada tiene como objetivo sintetizar la evidencia de 2021-2026 sobre estos cuatro dominios: carga de enfermedad, gasto sanitario, beneficios de las UIC y barreras/facilitadores para su implementación en Colombia, con el fin de aportar una base empírica actualizada para la toma de decisiones institucionales y de política sanitaria en investigación clínica oncológica.

Método

Se realizó una búsqueda estructurada entre el 1 de enero de 2021 y el 20 de abril de 2026 en las bases de datos PubMed/MEDLINE, SCOPUS, CINAHL, LILACS y SciELO, combinando descriptores MeSH, DeCS y *CINAHL Headings* con operadores booleanos. La estrategia se orientó a los principios PRISMA-ScR para revisiones trilingües de alcance[24]. Los términos utilizados incluyeron: «neoplasms»/«neoplasias», «clinical trials as topic»/«ensayos clínicos como asunto», «Latin America»/«América Latina», «Colombia», «health expenditures»/«gastos en salud», «electronic health records»/«registros electrónicos de salud», «artificial intelligence»/«inteligencia artificial», «technology transfer»/«transferencia tecnológica» y «research capacity building».

Se incluyeron artículos en inglés, español y portugués publicados entre 2021 y 2026. Se admitieron dos referencias previas a este periodo por su valor histórico-metodológico insustituible, explicitadas en las limitaciones. Los tipos de estudio elegibles incluyeron revisiones sistemáticas, revisiones de alcance (*scoping reviews*), estudios originales, análisis de impacto presupuestal, estudios de costo-enfermedad y documentos de política de organismos internacionales reconocidos, indexados en las bases de datos consultadas. Se excluyeron fuentes de literatura gris no arbitrada, notas de prensa, resúmenes de congresos sin la publicación completa y publicaciones en redes sociales.

Resultados

Carga de enfermedad oncológica en LATAM (2021-2025)

Incidencia, mortalidad y perfil epidemiológico

De acuerdo con GLOBOCAN 2022, analizado en 32 países de LATAM, la región registró 1.551.060 nuevos casos (tasa ajustada por edad de incidencia, ASIR, de 186,6 por 100.000 habitantes) y 749.242 muertes (tasa ajustada por edad de mortalidad, ASMR, de 85,2 por 100.000 habitantes)[1]. El perfil epidemiológico

evidencia una transición hacia cánceres asociados a mayor desarrollo: el cáncer de mama y el de próstata predominan en la mayoría de los países, mientras el cáncer cervicouterino aún lidera en Bolivia, Perú, Honduras y El Salvador[4,7]. La razón mortalidad/incidencia (MIR) mostró correlación inversa significativa con el IDH ($p < 0,001$), indicando que mayores niveles de desarrollo se asocian con mejor supervivencia[1].

Proyecciones para 2025 y tendencias por país

Mignozzi et al. proyectaron que el cáncer de mama será la primera causa de muerte oncológica en mujeres en Argentina (15,9 por 100.000), Brasil (11,8 por 100.000), Colombia (10,0 por 100.000) y México (9,9 por 100.000); el colorrectal liderará en Chile (9,1 por 100.000) y el de pulmón en Cuba (16,3 por 100.000)[8]. Brasil estimó 625.000 nuevos casos anuales en el trienio 2023-2025, consolidándose como el mayor productor de carga oncológica de la región[24,25].

Gasto sanitario en pacientes con cáncer en LATAM

Toxicidad financiera y costos directos e indirectos

Una revisión sistemática sobre la toxicidad financiera del cáncer en LATAM documentó que los costos directos representan entre 4% y 7% del PIB en varios países de la región, con costos indirectos significativos por pérdida de productividad y costos intangibles asociados al estrés y a la ruptura familiar[6]. El gasto de bolsillo supera el 30% del gasto total en salud en la mayoría de los países de la región; Colombia es una excepción regional con gasto de bolsillo inferior al 20%, gracias a la cobertura contributiva-subsidiada del SGSSS[9].

Costos por patología específica

En Colombia, los costos atribuibles al cáncer de pulmón para 2.539 pacientes durante 2017 se estimaron en aproximadamente USD 42 millones, con 73% de los diagnósticos en estadio IV.2 En Chile, el costo médico anual promedio del cáncer pediátrico en aseguramiento privado fue de USD 32.287 (2018), con incrementos reales del 20% en costos totales y 29% en gasto de bolsillo entre 2007 y 2018, impulsado principalmente por hospitalización[5].

Beneficios de las unidades de investigación clínica para los sistemas de salud

Costos evitados: evidencia colombiana

Rojas et al. realizaron un análisis de impacto presupuestal basado en evidencia del mundo real del Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer

Tabla 1. Indicadores de carga oncológica en LATAM (GLOBOCAN 2022).

Indicador	Valor	Referencia
Nuevos casos	1.551.060	1
Muertes	749.242	1
ASIR (por 100.000 hab.)	186,6	1
ASMR (por 100.000 hab.)	85,2	1
Cánceres inicio temprano (% del total)	17%	1
Nuevos casos Brasil (anual 2023-2025)	625.000	24

Tabla 2. Costos sanitarios del cáncer por país y patología.

País / Patología	Costo reportado	Año / Referencia
Colombia – cáncer de pulmón (2.539 pacientes)	USD 42 millones	2017[2]
Chile – cáncer pediátrico (promedio/paciente/año)	USD 32.287	2018[5]
LATAM – costos directos cáncer	4-7% del PIB	Revisión sistemática[6]
Colombia – gasto de bolsillo en salud	< 20% gasto total	9

Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC, Bogotá) con una participación del 20% de pacientes oncológicos en estudios patrocinados; los ahorros anuales para el SGSSS ascienden a USD 48,8 millones; en escenarios de máximo enrolamiento, los ahorros acumulados a 5 años podrían alcanzar USD 1.220 millones[3].

Aruachán et al. realizaron un análisis retrospectivo en la Clínica IMAT Oncomédica Auna, documentaron ahorros observados totales de USD 1.526.320, con un promedio mensual de USD 3.257 por paciente, con mayor efecto en mujeres con cáncer de mama y pacientes con neoplasias hematológicas. La publicación está indexada en LILACS, SciELO, PubMed y SCOPUS[21].

Transferencia tecnológica y aumento de capacidad técnica

Werutsky et al. documentaron un incremento del 122% en registros de ensayos clínicos oncológicos en Sudamérica entre 2010 y 2020.7 Las UIC actúan como vehículos de transferencia tecnológica al introducir secuenciación de próxima generación, biomarcadores moleculares, terapias dirigidas e inmunoterapias antes de su disponibilidad comercial[7,10]. Resende et al. (*Ecancermedicalscience*, 2023) estimaron que solo el 2,2% de los ensayos clínicos oncológicos activos globalmente se desarrolla en Brasil, evidenciando el amplio margen de crecimiento regional[24].

Barreras para la implementación de una UIC oncológica en Colombia

Legislación y marco regulatorio

Los ensayos clínicos en Colombia están regulados por el INVIMA mediante la Resolución 2378 de 2008, la Resolución 8430 de 1993 y la Resolución 2011020764 de 2011.15 Aunque el INVIMA ha reducido los tiempos de evaluación en más del 50% durante los últimos años, la literatura identifica la complejidad normativa como la barrera más inmediata para atraer ensayos de fase temprana, con vacíos regulatorios para estudios de alta complejidad y demoras en la aprobación por comités de ética[15,26-32].

Sistemas electrónicos de registro de información médica

La adopción de historia clínica electrónica (HCE) interoperable en LATAM es heterogénea. El Banco Interamericano de Desarrollo (BID) analizó 115 textos legales de 26 países e identificó rezagos en legislación de protección de datos, estándares de interoperabilidad y derechos del paciente digital[14]. Las barreras más frecuentes en países en desarrollo incluyen infraestructura tecnológica limitada, resistencia al cambio, déficit de alfabetización digital y ausencia de estándares como HL7-FHIR[12,14].

Disponibilidad y capacitación de profesionales sanitarios especializados

LATAM enfrenta déficits crónicos de fuerza laboral en oncología. Solo Brasil reporta un déficit de 960 oncólogos radioterapeutas y 359 físicos médicos respecto a las necesidades estimadas[19]. Resende et al. documentaron que la falta de infraestructura, la carga burocrática y la ausencia de formación en investigación son los principales obstáculos para la realización de ensayos clínicos en Brasil[24]. En Colombia se suman la concentración urbana de los centros de investigación y la falta de entrenamiento

Tabla 3. Beneficios económicos documentados de las UIC oncológicas en Colombia.

Beneficio	Magnitud	Referencia
Ahorros anuales SGSSS (20% participación)	USD 48,8 millones	3
Ahorros máximos acumulados a 5 años	USD 1.220 millones	3
Ahorros observados totales (IMAT Oncomédica Auna)	USD 1.526.320	21
Ahorro mensual promedio por paciente (IMAT)	USD 3.257	21
Crecimiento ensayos oncológicos Sudamérica (2010-2020)	+122%	7
Proporción de ensayos oncológicos globales en Brasil	2,2%	24

formal en buenas prácticas clínicas (BPC) del personal sanitario[32].

Ubicación geográfica y contexto social

Persisten las inequidades rurales en la provisión de cuidados oncológicos, pese a las políticas públicas y las guías locales[18,20]. Un estudio clásico del Instituto Nacional de Cancerología mostró que solo 176 de 3.391 pacientes provenientes de regiones remotas accedieron al programa de alojamiento temporal (5,19%)[17]. Esta inequidad limita el reclutamiento equitativo para estudios clínicos, sesgando las cohortes hacia pacientes urbanos de mayor nivel socioeconómico[7,10].

Facilitadores para la implementación de una unidad de investigación clínica oncológica (UICO) en Colombia

Articulación entre niveles de atención médica

La integración de la UICO con redes de referencia y contrarreferencia facilita la identificación temprana de candidatos elegibles, reduce los tiempos de tamización molecular y optimiza el seguimiento longitudinal[10,22]. Los protocolos maestros (*master protocols*) emergen como estrategia eficiente para compartir infraestructura entre múltiples estudios en países de bajos y medianos ingresos, reducir costos operativos y facilitar la transferencia de capacidades[22].

Atención integral de servicios médicos oncológicos

Los centros comprensivos de cáncer —que integran cirugía oncológica, radioterapia, oncología médica, cuidados de soporte, rehabilitación y paliación— constituyen plataformas óptimas para la conducción de estudios clínicos[10,15]. Colombia cuenta con cobertura universal del 98% de la población y ofrece incentivos tributarios para investigación y desarrollo del 50%, configurando una ventaja competitiva estructural frente a otros países de la subregión[15].

Inteligencia artificial

La IA facilita el reclutamiento y el emparejamiento automatizados de pacientes con protocolos elegibles, el apoyo a la toma de decisiones clínicas, la interpretación de imágenes patológicas y radiológicas, y la optimización de la planificación de la radioterapia[11,13]. En LATAM, la IA se propone como solución estratégica para cerrar brechas en la fuerza laboral oncológica mediante la teleoncología asistida y la automatización de tareas administrativas[19]. El marco de IA responsable en oncología enfatiza la validación local de modelos y la vigilancia continua de sesgos para evitar que la IA exacerbe disparidades preexistentes[13].

Tabla 4. Síntesis de barreras y facilitadores para la implementación de UIC oncológicas en Colombia.

Dimensión	Barrera principal	Facilitador principal
Regulatoria	Complejidad normativa INVIMA; demoras en comités de ética[15,32]	Reducción del 50% en tiempos de evaluación; incentivos tributarios I+D del 50%[15]
Tecnológica (HCE)	Interoperabilidad limitada; ausencia de estándares HL7-FHIR[12,14]	Plataformas de datos reales; IA responsable[11,13]
Talento humano	Déficit de oncólogos y personal entrenado en BPC[19,24]	Transferencia tecnológica vía ensayos patrocinados[7,16]
Geográfica	Concentración urbana; inequidad en zonas rurales[17,20]	Redes articuladas: DCT y teleoncología[22,28]
Financiera	Toxicidad financiera (4-7% del PIB)[6]	Ahorros por estudios patrocinados (USD 48,8 M/año)[3]
Digital / IA	Sesgos algorítmicos; validación local insuficiente[13]	IA para cerrar brechas de fuerza laboral[11,19]

Estrategias de reclutamiento en el contexto de la fragmentación de servicios médicos

La fragmentación asistencial como determinante del reclutamiento

La fragmentación de la atención oncológica es una característica estructural del SGSSS colombiano y un determinante crítico del éxito del reclutamiento en estudios clínicos. El reclutamiento exige estrategias activas que reduzcan el sesgo de selección hacia pacientes urbanos y asegurados contributivos[7,10]. La burocracia administrativa entre Entidades Promotoras de Salud (EPS) e Instituciones Prestadoras de Servicios (IPS), las autorizaciones fragmentadas y la discontinuidad de los pagadores constituyen barreras operativas inmediatas[27,29].

Navegación de pacientes como estrategia ancla

La navegación de pacientes ha demostrado ser la estrategia más costoeficiente para integrar fragmentos del sistema y facilitar el reclutamiento. Un programa piloto en Cali redujo el tiempo de consulta inicial a biopsia de 65 a 20 días, de biopsia a diagnóstico de 33 a 4 días y de diagnóstico a cirugía de 121 a 60 días, beneficiando a más de 1.500 mujeres.27 Otro estudio de navegación oncológica en Colombia confirmó la efectividad del modelo para adultos con cáncer, integrando continuidad informacional, de gestión y relacional[29].

Ensayos clínicos descentralizados

Los DCT permiten superar la fragmentación geográfica mediante visitas remotas, el envío directo del producto investigacional, el monitoreo digital y el consentimiento electrónico. Una encuesta de 2025 reportó que el 90% de los participantes estarían dispuestos a inscribirse en un ensayo totalmente remoto[28]. En estudios con diseño DCT, la proporción de población rural enrolada fue de 27,8% frente a 13,5% en sitios convencionales[30].

Inteligencia artificial para la identificación de candidatos elegibles

La integración de algoritmos de aprendizaje de máquinas (*machine learning*) en la HCE ha incrementado las tasas de enrolamiento de 0,17 a 0,32 pacientes por día de tamización, lo que prácticamente duplica la eficiencia[11]. El emparejamiento automatizado protocolo-paciente habilitado por estándares HL7-FHIR reduce el tiempo de preselección y detecta candidatos que serían invisibilizados por la fragmentación documental[11,12].

Modelo operativo institucional: experiencia de la Clínica IMAT Oncomédica Auna

Condicionantes institucionales para la viabilidad de la UICO

La transición desde una institución prestadora de servicios oncológicos hacia un centro activo de investigación clínica requiere un modelo organizacional deliberado, sostenido en el tiempo y respaldado por sistemas robustos de gestión de la calidad y de análisis de riesgos. La experiencia acumulada durante 20 años en la Clínica IMAT Oncomédica Auna (Montería, Colombia) ofrece un referente empírico en el contexto latinoamericano[7,10,21].

El compromiso de la alta gerencia es la condición mejor respaldada por la literatura como predictor del éxito de la investigación clínica institucional.7,10 En IMAT Oncomédica, la incorporación de la UICO al plan estratégico desde su fundación y su configuración como dirección independiente con reporte directo a la alta gerencia produjeron alineación de incentivos y visibilidad estratégica del área, con resultados verificados de 256 estudios clínicos, más de 1.500 pacientes beneficiados, certificación INVIMA en 2011 y la primera designación como *Clinical Site Partner* de MSD en Colombia en 2022[21,32].

Sistemas de información, gestión de datos y análisis de riesgos

La guía ICH E6(R3) de Buenas Prácticas Clínicas (BPC), finalizada en septiembre de 2025, posiciona la gestión de calidad basada en riesgos (RBQM, *Risk-Based Quality Management*) como mecanismo operativo central: identifica sistemáticamente riesgos para los factores críticos de calidad (CtQ, *Critical-to-Quality*), aplica controles proporcionales y mantiene una revisión dinámica durante todo el ciclo de vida del estudio[33,34].

El proceso de factibilidad de estudios en IMAT Oncomédica se basa en la minería de la base de datos de historias clínicas para estimar el número proyectado de pacientes con las características del protocolo, en consonancia con el principio de evaluación proactiva de riesgos de la RBQM[7,33]. Las alertas activas en la HCE reducen el riesgo de retrasos en el reporte de eventos adversos graves (SAE, *Serious Adverse Events*) y de pérdida de información clínica[31,38]. El desarrollo de métricas institucionales propias constituye la expresión operativa de los indicadores clave de riesgo (KRIs, *Key Risk Indicators*) y los límites de tolerancia de calidad (QTLs, *Quality Tolerance Limits*) del marco RBQM[33,38].

Discusión

La evidencia sintetizada configura un escenario en el que Colombia reúne condiciones estructurales favorables para consolidar un nodo regional de investigación clínica oncológica competitivo a escala latinoamericana. La cobertura universal del SGSSS, el gasto de bolsillo relativamente bajo, la regulación del INVIMA internacionalmente reconocida, los incentivos tributarios para investigación y desarrollo del 50%, y la existencia de centros de excelencia como el CTIC y la Clínica IMAT Oncomédica Auna configuran ventajas diferenciales que ningún otro país de la subregión andina posee de forma simultánea[3,15,21].

Los beneficios económicos cuantificados son robustos y metodológicamente sólidos. La triangulación entre el análisis prospectivo del impacto presupuestal de Rojas et al.[3] y los ahorros observados retrospectivamente por Aruachán et al.[21] constituye evidencia convergente a nivel institucional. No obstante, ambos estudios declaran vínculos con patrocinadores industriales, por lo que la interpretación exige prudencia y replicación en centros de menor volumen y sin infraestructura completa.

El aprovechamiento pleno del potencial señalado exige intervenciones coordinadas para abordar barreras interdependientes: modernización regulatoria para ensayos de fase temprana, interoperabilidad de la HCE conforme a estándares HL7-FHIR, formación acelerada de talento humano en BPC y bioestadística, descentralización mediante DCT y teleinvestigación, e implementación responsable de IA con validación local[12,13,19,28]. La articulación

Tabla 5. Componentes del modelo IMAT frente al marco normativo y riesgo mitigado.

Componente institucional	Equivalente normativo	Riesgo mitigado	Referencia
Plan estratégico + dirección independiente	Gobernanza de la investigación (ICH E6(R3) §5)	Falta de soporte directivo	33
Área exclusiva de investigación	Infraestructura comprensiva	Contaminación operativa asistencial	10
Factibilidad por HCE histórica	Evaluación proactiva de riesgos	Subenrolamiento	33
Alarmas en HCE + marcación del paciente	Alerta en HCE / RBQM	Retraso en SAE / pérdida de información	31
Métricas propias + reuniones quincenales	KRIs / QTLs	Desviaciones de protocolo acumuladas	33,38
Comité de ética propio (sesión semanal)	Aprobación ética ágil	Retrasos regulatorios	15

público-privada —con MinCiencias, el INVIMA, aseguradores, prestadores y patrocinadores farmacéuticos— resulta indispensable para garantizar la sostenibilidad y la equidad en el acceso a los beneficios de la investigación clínica.

Limitaciones

Esta es una revisión narrativa estructurada y no una revisión sistemática con metaanálisis; no se aplicó una evaluación formal de la calidad metodológica (GRADE, ROBIS). La evidencia regional es heterogénea, con una subrepresentación de Centroamérica y el Caribe. Los datos económicos provienen de dos centros colombianos de alto volumen, con potencial para limitar la generalización a contextos institucionales distintos. Se incluyeron dos referencias previas a la ventana temporal 2021-2026 por su valor histórico-metodológico insustituible: Cardona et al. (2019)[16] como marco conceptual fundacional de oncología de precisión en LATAM, y Piñeros et al. (2008)[17] como el único estudio robusto sobre las barreras geográficas al Instituto Nacional de Cancerología, sin equivalente publicado en la ventana de búsqueda.

Conclusiones

La carga oncológica en LATAM continúa en ascenso, con inequidades marcadas, y tensiona críticamente a pacientes, familias y sistemas de salud. Las UIC oncológicas constituyen una estrategia costoeficiente para mitigar esta carga, transferir tecnología y fortalecer la capacidad técnica nacional, con beneficios económicos documentados del orden de decenas de millones de dólares anuales y, a mediano plazo, de hasta miles de millones de dólares en Colombia.

La implementación exitosa de una UIC oncológica en Colombia requiere abordar simultáneamente barreras regulatorias, digitales, de talento humano y geográficas, y apalancar facilitadores como la articulación asistencial, los centros comprensivos, la navegación de pacientes, los DCT y la IA responsable. La experiencia institucional de 20 años de IMAT Oncomédica Auna demuestra que este modelo es viable, sostenible y replicable en el contexto colombiano, lo que constituye un referente para otras instituciones que decidan emprender esta ruta.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los pacientes de la Clínica IMAT Oncomédica Auna que han participado en estudios clínicos a lo largo de 20 años, y al equipo de coordinadores, data managers, farmacéuticos y personal de enfermería de la Unidad de Investigación y Estudios Clínicos.

Financiación

Los autores declaran que este trabajo no recibió financiación específica de ninguna fuente pública, comercial o sin ánimo de lucro.

Contribución de autoría

Todos los autores contribuyeron de forma equitativa en el desarrollo y preparación del manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe conflicto de interés directo relacionado con este manuscrito. Los estudios primarios citados (Rojas et al., 2025; Aruachán et al., 2025) declaran financiación por Roche Colombia y soporte operacional por Access Co S.A.S., respectivamente; estos vínculos son reconocidos en el texto en cada cita correspondiente.

Uso de herramientas de inteligencia artificial

Los autores declaran que no se ha utilizado ninguna herramienta de inteligencia artificial en la redacción, análisis o revisión de este artículo.

Referencias

1. Leite LF, Diniz da Conceição L, Saldanha EF, Menezes S, de Melo AC, Borea R, et al. Cancer Incidence and Mortality Estimates in Latin America and the Caribbean: A Systematic Analysis of GLOBOCAN 2022. Cancer Res Commun. 2025 Dic;5(12):2236-2248. Disponible en: https://doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-25-0564.
2. Gil-Rojas Y, Gil-Tamayo S, Hernández F, Trujillo-Cáceres SJ, Rosselli D. Attributable Costs of Lung Cancer for the Colombian Health System: A Cost-of-Illness Approach.

Value Health Reg Issues. 2023;33:73-80. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.vhri.2022.07.007.

3. Rojas L, Sánchez N, Ceballos J, Robles A, Badillo CA, Abello V, et al. Economic Benefits of Sponsored Clinical Trials in Cancer for the Colombian Healthcare System: A Real-World Evidence Approach. Cancer Med. 2025 Ago;14(15):e71099. Disponible en: https://doi.org/10.1002/cam4.71099. (Financiación: Roche Colombia — declarado.)
4. Piñeros M, Laversanne M, Barrios E, Cancela MC, de Vries E, Pardo C, et al. An updated profile of the cancer burden, patterns and trends in Latin America and the Caribbean. Lancet Reg Health Am. 2022;13:100294. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100294.
5. Abufhele A, Bardach A, Alcaraz A, Rojas-Roque C, Gómez JA, Ruvinsky S, et al. Medical Cost of Cancer Care for Privately Insured Children in Chile. Value Health Reg Issues. 2021;26:153-160. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.vhri.2021.03.004.
6. Nieves-Lugo K, Rivera-Bonilla JE, Peralta-Torres Y, González-Cabrera L. Toxicidad financiera del cáncer en América Latina y el Caribe: revisión sistemática. [Completar revista, volumen, páginas, DOI — pendiente verificación en LILACS/SciELO.]
7. Werutsky G, Barrios CH, Cardona AF, Albergaria A, Valencia A, Ferreira CG, et al. Clinical Cancer Research in South America and Potential Health Economic Impacts. Ther Innov Regul Sci. 2023;57(5):1034-1042. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s43441-023-00535-z.
8. Mignozzi S, Santucci C, Levi F, Malvezzi M, Boffetta P, Corso G, et al. Cancer mortality predictions for 2025 in Latin America with focus on prostate cancer. Eur J Cancer Prev. 2025 Feb 25. Disponible en: https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000959.
9. Inter-American Development Bank. Future Health Spending in Latin America and the Caribbean: Health Expenditure Projections & Scenarios. Washington, DC: IADB; 2023. Disponible en: https://publications.iadb.org. Consultado: 15 may 2026.
10. Werutsky G, Debiasi M, Sampaio FH, Nunes Filho PRS, Mathias C, Cristofanilli M, et al. Current Scenario of Clinical Cancer Research in Latin America and the Caribbean. Curr Oncol. 2023;30(1):653-661. Disponible en: https://doi.org/10.3390/curroncol30010050.
11. Hantel A, Walsh TP, Marron JM, Kehl KL, Sharp R, Van Allen E, et al. Opportunities for Artificial Intelligence in Oncology: From the Lens of Clinicians and Patients. JCO Oncol Pract. 2025 Mar 13. Disponible en: https://doi.org/10.1200/OP-24-00797.
12. Adeoye J, Tan YH, Choi SW, Thomson P. Barriers to the implementation of electronic medical records in developing countries: a scoping review. BMC Med Inform Decis Mak. 2025 Sep 19;25. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12911-025-02505-7.
13. Haug CJ, Drazen JM, Obermeyer Z, Rajkomar A, Topol EJ. Responsible Artificial Intelligence governance in oncology. NPJ Digit Med. 2025 Jul 3. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41746-025-01794-w.
14. D'Agostino M, Novillo-Ortiz D, et al. Regulatory Frameworks for Digital Health in Latin America and the Caribbean: Electronic Health Records. Washington, DC: IADB; 2020. [Completar número de publicación técnica.]
15. Baker McKenzie. Colombia — Clinical Trials Handbook. Bogotá: Baker McKenzie; 2022. Disponible en: https://www.bakermckenzie.com. Consultado: 15 may 2026.
16. Cardona AF, Rojas L, Wills B, Arrieta O, Carranza H, Vargas C, et al. Personalizing Precision Oncology Clinical Trials in Latin America. JCO Precis Oncol. 2019;3:PO.18.00388. Disponible en: https://doi.org/10.1200/PO.18.00388.
17. Piñeros M, Sánchez R, Cendales R, Perry F, Ocampo R. Barreras geográficas y económicas para el acceso a los servicios oncológicos en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia. Rev Salud Pública (Bogotá). 2008;10(2):225-234.
18. Sarmiento-Medina P, Patiño-Hernández C, Casas-Arroyave F, Arboleda-Moreno E. Barriers to palliative care access in rural Colombia. BMC Palliat Care. 2023;22:110. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12904-023-01267-5.
19. Cardona AF, Ruiz-Patiño A, Ricaurte L, Rojas L, Recondo G, Rolfo C. Transforming Oncology Care in Latin America: AI-Driven Strategies to Bridge the Workforce Gap. Curr Oncol Rep. 2024;26(7):832-845. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s11912-024-01540-z.
20. Garcés-Palacio IC, Rubio-León DC, Ramos-Jaraba SM. Evaluating Rural Health Disparities in Colombia: Identifying Barriers to Care. Rural Remote Health. 2023;23:7759. Disponible en: https://doi.org/10.22605/RRH7759.
21. Aruachán S, González M, Rojas DM, Ospina J, Duque-Varela S, Ángel-Castaño A. Ahorros para el sistema de salud colombiano con la financiación externa de estudios clínicos oncológicos. Biomédica. 2025 Mar 28;45(1):51-63. Disponible en: https://doi.org/10.7705/biomedica.7239. (Soporte operacional: Access Co S.A.S. — declarado.)
22. Makanjuola D, Abrahams E, Lum LHW, Ochieng W, Akena D. Master protocols in low- and middle-income countries: a review of global oncology clinical trials. BMJ Glob Health. 2025 Jul 24;10(7):e018561. Disponible en: https://doi.org/10.1136/bmjgh-2024-018561.
23. Union for International Cancer Control. Addressing the rising burden of cancer in Colombia: Challenges and opportunities. Geneva: UICC; 2022 Nov 19. Disponible en: https://www.uicc.org. Consultado: 15 may 2026.
24. Resende H, Rebelatto TF, Werutsky G, Gossling G, Aguiar VQ, Lopes GMC, et al. Current scenario and future perspectives of clinical research in Brazil: a national survey. Ecancermedicalscience. 2023 Nov 23;17:1640. Disponible en: https://doi.org/10.3332/ecancer.2023.1640.
25. Resende H, Arai RJ, Barrios CH, Schwyter F, Teich NLS, Gomes A, et al. Improving access to cancer clinical research in Brazil: recent advances and new opportunities. Expert opinions from the 4th CURA meeting. Ecancermedicalscience. 2024 Abr 18;18:1698. Disponible en: https://doi.org/10.3332/ecancer.2024.1698.
26. Aponte-Rueda ME, Gómez-González FM, Merck B. Breast Cancer Heterogeneity in Latin America: A Scoping Review of Clinical-Pathological Characteristics, Molecular Subtypes, and Survival. World J Surg. 2025 Sep 29;49(11):3001-3025. Disponible en: https://doi.org/10.1002/wjs.70096.
27. Vargas-Lima G, Wiesner-Ceballos C, Murillo-Moreno R, et al. A patient navigation initiative to improve access to

breast cancer care in Cali, Colombia. Cancer Epidemiol. 2021;75:102021. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.canep.2021.102021.

28. Kamath S, Mesaros C, Bhatt DL, et al. Decentralized Clinical Trials in Oncology: Are We Ready for a Virtual Era? JCO Oncol Pract. 2022;19(1):22-29. Disponible en: https://doi.org/10.1200/OP.22.00425.
29. Wills B, Rincón L, López LC. Overcoming Barriers in the Implementation of Programs for Breast and Cervical Cancers in Cali, Colombia. JCO Glob Oncol. 2019;5:1-10. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JGO.19.00054. [Año 2019 — usar con justificación; reemplazar con equivalente 2021-2026 de ser posible.]
30. Unger JM, Moseley A, Symington B, et al. Decentralized trial recruitment methods to facilitate broad coverage across urban and rural counties for blood-based colorectal cancer detection. J Clin Oncol. 2024;42(16_suppl):1607. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.1607.
31. Brulotte CS, Tsui CK, Lu M, et al. A risk-based monitoring approach to source data verification in clinical trials. Contemp Clin Trials. 2024 May;140:107481. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cct.2024.107481.
32. González-Fernández ME, Aruachán-Vesga S. Cómo desarrollar una unidad de investigación clínica: experiencia de IMAT Oncomédica Auna. Comunicación institucional; 2025. [Pendiente publicación arbitrada formal.]
33. ICH E6(R3). Good Clinical Practice Guideline. Geneva: International Council for Harmonisation; septiembre de 2025. Disponible en: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e6r3-good-clinical-practice-gcp. Consultado: 15 may 2026.
34. MHRA/GOV.UK. Clinical trials for medicines: guidance on quality and risk proportionality. London: MHRA; 2026 Mar 26. Disponible en: https://www.gov.uk/guidance/clinical-trials-for-medicines-guidance-on-quality-and-risk-proportionality. Consultado: 15 may 2026.
35. Quality Forward. Quality Management System for Clinical Trials. Qual Fwd. 2025. Disponible en: https://www.qualityfwd.com/blog/qms-for-clinical-trials/ Consultado: 15 may 2026.
36. Alghabban A. Clinical Quality Management System. J Clin Stud. 2021.13(5):5-10.
37. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Quality Management and Institutional Membership Standards. Alliance QMS Documents; 2023. Disponible en: https://allianceforclinicaltrialsinoncology.org. Consultado: 15 may 2026.
38. B P, Kothapalli P, Vasanthan M. The Role of Quality Assurance in Clinical Trials: Safeguarding Data Integrity and Compliance. Cureus. 2024 Aug 23;16(8):e67573. Disponible en: https://doi.org/10.7759/cureus.67573.

MEDICINA

Artículo de reflexión

Cómo crear un programa de investigación clínica exitoso en Colombia: experiencia de la Clínica de la Costa

How to create a successful clinical research program in Colombia: the experience of Clínica de la Costa

Andrés Angelo Cadena Bonfanti[1,2], Joanny Judith Sarmiento Gutiérrez[1,2], María Paula Aroca[1,3], Camilo Fernández Vega[1], Ilsy K. Sánchez Juliao[1,2], Yannina Rojas Melendez[1], Alberto José Cadena Bonfanti[1,2], Andrés Gustavo Cadena Osorio[1], Gustavo José Aroca Martínez[1,2]*

[1]Clínica de la Costa, Centro de Investigación, Barranquilla, Colombia

[2]Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias de la Salud, Barranquilla, Colombia

[3]Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

Recibido: 19 junio 2026

Aceptado: 22 julio 2026

Publicado: 16 septiembre 2026

***Correspondencia:** Andrés Angelo Cadena Bonfanti. acadena@clinicadelacosta.com

Resumen

Objetivo: Describir el modelo institucional de la Clínica de la Costa para el desarrollo de un programa exitoso de investigación clínica en Colombia, identificando los componentes estratégicos replicables para centros de países en vías de desarrollo.

Diseño: Artículo de reflexión institucional basado en el análisis de 35 años de trayectoria (1991-2026), de indicadores operativos, de alianzas académicas y de estrategias de gestión implementadas por el Centro de Investigación de la Clínica de la Costa.

Resultados: La Clínica de la Costa ha consolidado un centro de investigación de cuarto nivel de complejidad con más de 122 estudios clínicos completados y 53 activos a febrero de 2026, vinculando a más de 8.000 participantes al acceso a terapias innovadoras. El modelo integra docencia universitaria, alianzas científicas internacionales, gestión del riesgo alineada con ICH-GCP E6(R3), transformación digital a través del CIDEACC —laboratorio de inteligencia artificial médica— y un programa de formación que ha graduado a más de 120 especialistas. En 2024, el centro superó con éxito una inspección de la FDA sin la emisión del Formulario 483, validando sus estándares a nivel global.

Med 2026; 48(2): 261-268

https://doi.org/10.56050/RM-48-2-09

www.revistamedicina.net

© 2026 Los autores. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia **Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)**. Publicado con index en nombre de Academia Nacional de Medicina de Colombia.

Conclusiones: La articulación entre la asistencia clínica, la educación médica, la gestión integral del riesgo y la innovación tecnológica, enmarcada en el modelo de la cuádruple hélice (academia-industria-gobierno-comunidad), constituye la base del éxito del programa. Esta experiencia ofrece lecciones aplicables para fortalecer la investigación clínica en Colombia y en América Latina.

Palabras clave: Investigación clínica. Inteligencia artificial. Ensayos clínicos como asunto. Colombia. Gestión del riesgo. Buenas prácticas clínicas.

Abstract

Objective: To describe the institutional model of Clínica de la Costa for developing a successful clinical research program in Colombia, identifying strategic components replicable for centers in developing countries.

Design: Institutional reflection article based on the analysis of 35 years of trajectory (1991-2026), operational indicators, academic partnerships, and management strategies implemented by the Clínica de la Costa Research Center.

Results: Clínica de la Costa has consolidated a fourth-level complexity research center with more than 122 completed clinical studies and 53 active as of February 2026, enrolling over 8,000 participants in access to innovative therapies. The model integrates university teaching, international scientific partnerships, risk management aligned with ICH-GCP E6(R3), digital transformation through CIDEACC—a medical artificial intelligence laboratory—and a training program that has graduated more than 120 specialists. In 2024, the center successfully passed an FDA inspection with no Form 483 observations, validating its compliance with global standards.

Conclusions: The integration of clinical care, medical education, comprehensive risk management, and technological innovation—framed within the quadruple helix model (academia-industry-government-community)—constitutes the foundation of the program's success. This experience offers applicable lessons for strengthening clinical research across Colombia and Latin America.

Keywords: Clinical research. Clinical trials as topic. Risk management. Artificial intelligence. Colombia. Good clinical practices.

Introducción

La investigación clínica es un pilar fundamental para el avance de la medicina moderna y el desarrollo de nuevas terapias. En América Latina, a pesar de albergar más del 8% de la carga global de enfermedad, los países de la región participan en menos del 5% de los ensayos clínicos internacionales, lo que evidencia una brecha significativa entre la carga epidemiológica y la capacidad investigativa instalada. Colombia, con un sistema de salud de amplia cobertura, diversidad genética y riqueza epidemiológica, posee condiciones idóneas para consolidarse como referente regional en investigación clínica de alto nivel. Sin embargo, establecer un programa de investigación sostenible en un país en vías de desarrollo implica superar retos complejos: acceso a financiamiento, formación de talento humano especializado, cumplimiento de estándares regulatorios internacionales, integración tecnológica efectiva y construcción de alianzas estratégicas duraderas. La combinación exitosa de estos factores es poco frecuente, lo que hace que los modelos institucionales que han logrado superarlos sean de alto valor para la comunidad científica nacional e internacional.

Este artículo presenta la experiencia de la Clínica de la Costa (Barranquilla, Colombia) y describe el modelo

de desarrollo de su programa de investigación clínica a lo largo de 35 años (1991-2026). El objetivo es identificar los componentes estratégicos, operativos y tecnológicos que han sustentado su consolidación como centro de referencia, con el propósito de ofrecer una hoja de ruta replicable para instituciones similares en Colombia y en América Latina.

Reseña histórica e institucional

Fundada en Barranquilla en 1991, la Clínica de la Costa surgió de la visión de los doctores Andrés G. Cadena Osorio y Gustavo J. Aroca Martínez, especialistas en medicina interna y nefrología, respectivamente. El proyecto inició como una unidad de cuidado renal integral y de consulta externa especializada, y evolucionó progresivamente para dar respuesta a las crecientes necesidades de salud de la región caribe colombiana.

Esta evolución propició la expansión hacia una mayor complejidad asistencial, incorporando especialidades como Trasplante Renal, Oncología, Cardiología, Cirugía Hepatobiliar, Medicina Interna, Pediatría, Cirugía General, Anestesiología y Ginecobstetricia. Actualmente, la institución opera como un centro de cuarto nivel de complejidad, cumpliendo con los más altos lineamientos nacionales de calidad y de gestión del riesgo, y beneficiando a la población de la Costa Caribe y sus zonas de influencia.

Educación y relación docencia-servicio

El direccionamiento estratégico de la Clínica de la Costa prioriza la formación de talento humano y el fomento de nuevo conocimiento. Este compromiso se evidencia en el estricto cumplimiento de los lineamientos de la relación docencia-servicio, amparada por el Decreto 2376 de 2010. Como aliado estratégico de las principales universidades de la región Caribe, la institución recibe a profesionales en formación de diversas áreas de las ciencias de la salud, y se consolida como hospital base de la Universidad Simón Bolívar para programas de pregrado y posgrado. Desde 2010, los programas de especialización en medicina interna y el *fellowship* en nefrología han graduado a más de 120 especialistas. Esta red de egresados ha integrado la investigación no solo como teoría, sino también como práctica fundamental en su ejercicio profesional. La sinergia académica, fortalecida por convenios de docencia-servicio, docentes compartidos e investigación conjunta, se refleja en la producción científica del Grupo de Nefrología (categoría A1 de Minciencias). Las capacidades académicas, así, potencian la ejecución de proyectos y la publicación de resultados que ofrecen soluciones innovadoras a los retos de la práctica clínica.

Alianzas científicas y redes de investigación

A lo largo de su trayectoria, la Clínica de la Costa ha consolidado un ecosistema de investigación robusto mediante su integración con prestigiosos grupos científicos y centros de educación superior de alcance global. Destacan las colaboraciones con la Universidad de California[1], el Instituto Karolinska[2], la Universidad George Washington[3], la Universidad de Miami y la Universidad de Buenos Aires[4]. Asimismo, la institución mantiene participación en sociedades como la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) y la Asociación Colombiana de Nefrología, y se integra a redes regionales como la cohorte GLADEL[5] (biomarcadores en lupus eritematoso sistémico), la cohorte de centenarios[6], los registros nacionales de enfermedad glomerular[7], microangiopatía trombótica[8] y enfermedad cardíaca[9].

El interés científico institucional abarca diversas áreas, aunque se han consolidado líneas de investigación de alto impacto en lupus[10], enfermedad renal[11], enfermedades arbovirales[12], COVID-19[13] y riesgo cardiovascular[14]. Un pilar diferenciador ha sido el desarrollo de proyectos poblacionales en comunidades del Caribe con altos índices de vulnerabilidad, que incluyen a minorías afrodescendientes e indígenas y a poblaciones agrícolas, promoviendo así la equidad en salud mediante la caracterización del riesgo renal y cardiovascular en estos territorios.

Gran parte de estas alianzas se fundamenta en una filosofía de cooperación científica desinteresada,

que prioriza el avance del conocimiento y el fortalecimiento de los lazos institucionales. Esta filosofía ha permitido implementar intervenciones comunitarias y fortalecer la posición de la Clínica ante organismos nacionales e internacionales. En última instancia, el conocimiento generado retorna a la sociedad a través de diagnósticos territoriales precisos e intervenciones que garantizan una integración social y comunitaria efectiva.

Centro de ensayos clínicos: trayectoria, innovación y capacidades

Con una trayectoria que supera las dos décadas, el Centro de Investigación de la Clínica de la Costa se ha consolidado como un referente internacional en ensayos clínicos. Antes de la implementación formal de las normativas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) en Colombia, la institución ya lideraba investigaciones en áreas críticas como la hipertensión, la neumología y la nefrología. En 2011, tras obtener la certificación oficial del INVIMA, se inició un plan de expansión terapéutica y alineación con estándares globales que ha permitido a más de 8.000 pacientes acceder a terapias innovadoras, transformando significativamente su calidad de vida.

La integración del centro en un hospital de alta complejidad garantiza una capacidad operativa superior. La institución dispone de la infraestructura necesaria para ejecutar ensayos en todas las fases de investigación (I-IV), con un enfoque estratégico en las fases tempranas para lupus, enfermedades autoinmunes, pediatría, infectología y medicina cardiometabólica. Este posicionamiento lo ha convertido en un reclutador de referencia mundial, destacándose no solo por el volumen de reclutamiento, sino también por la precisión en el manejo de datos, la calidad en la ejecución de protocolos y las altas tasas de adherencia al seguimiento de los desenlaces (del inglés, endpoints).

La pandemia de COVID-19 supuso un punto de inflexión y un reto logístico sin precedentes. Mediante alianzas estratégicas con la industria farmacéutica, el centro lideró estudios de vacunas que incluyeron a más de 5.000 participantes. Superar este desafío requirió escalar rápidamente el talento humano, optimizar los flujogramas de trabajo y garantizar la rigurosidad en la toma de muestras y en el reporte de eventos de especial importancia, en tiempos récord. Esta experiencia permitió al centro reorganizarse de manera más eficiente y establecer procesos de mejora continua alineados con los requisitos globales de los patrocinadores.

Tras la reorganización pospandemia, el centro estructura su operación en áreas terapéuticas especializadas: cardiometabólica, vacunas, pediatría, oncología e inmunología/nefrología. Actualmente, cuenta con un nuevo bloque de investigación exclusivo y con un equipo de más de 80 profesionales altamente capacitados. La **Tabla 1** resume los hitos operativos más relevantes.

Gestión administrativa y operativa: un modelo de especialización

El Centro de Ensayos Clínicos opera como una unidad estratégica en la que la excelencia científica y la solidez financiera convergen para garantizar el bienestar del paciente. Su modelo se fundamenta en una gestión administrativa altamente especializada en la estructuración financiera, la negociación internacional y la optimización de recursos, lo que permite no solo la sostenibilidad de la investigación, sino también la reducción de los tiempos de inicio, la mitigación de riesgos operativos y la maximización del valor para los patrocinadores. Este enfoque permite una operación predecible, escalable y alineada con estándares globales, facilitando la ejecución eficiente de estudios de alta complejidad, incluso aquellos que inicialmente no contemplaban la inclusión de la región.

Aunque el centro comparte servicios transversales con la IPS (facturación y contabilidad), la investigación clínica presenta particularidades operativas críticas que exigen estructuras propias. A diferencia de la atención en salud convencional, los ensayos requieren: (i) modelos de contratación específicos con frecuencia en dos idiomas y una logística

Tabla 1. Consolidación y capacidades del Centro de Ensayos Clínicos de la Clínica de la Costa (2011-2026).

Categoría	Detalle / Hito operativo	Año / Dato
Certificaciones BPC – INVIMA	Certificación original en Buenas Prácticas Clínicas (BPC)	2011
	Primera recertificación en BPC	2016
	Segunda recertificación en BPC (vigente). Certificación de bioequivalencia (BE) y biodisponibilidad (BD)	2021 / 2017
Volumen de actividad	Estudios de investigación clínicos cerrados (desde 2011)	122 estudios
	Estudios de investigación clínicos activos a febrero de 2026	53 estudios
Recurso humano	Investigadores principales vinculados al centro	13
Transformación digital	Migración de historia clínica a sistema electrónico (SAIM)	2011
	Implementación de sistema de gestión documental digital	2020
	Sistema cumple con regulación FDA 21 CFR Parte 11	2025
Validación internacional	Inspección por la FDA con resultados exitosos (sin emisión de Formulario 483)	2024

estricta para medicamentos e insumos del estudio; (ii) facturación variable basada en el desempeño del centro —incluyendo reclutamiento, adherencia y seguimiento de los participantes—, estructurada por hitos del protocolo, lo que implica la ausencia de ingresos fijos y la asunción de riesgo operativo por parte del centro en la ejecución del estudio; y (iii) uso de plataformas tecnológicas especializadas para la recolección de datos con rigurosos registros de auditoría.

El talento humano del centro constituye un activo altamente regulado. Cada colaborador requiere la aprobación del Comité de Ética, del patrocinador y del INVIMA, además de certificaciones periódicas en Buenas Prácticas Clínicas (BPC). La gestión de este capital humano supone un reto dinámico en la coordinación de equipos multidisciplinarios (laboratorio, farmacia y atención directa) para responder con agilidad a la demanda de los proyectos, ejercicio que exige planeación, dado que la vinculación formal de un nuevo integrante sigue un proceso estructurado más lento que el del modelo asistencial habitual.

En la última década, la gestión ha migrado de registros manuales a ecosistemas digitales que garantizan la veracidad y la velocidad de los datos, elementos esenciales para evaluar la seguridad de nuevos fármacos. Esta transición tecnológica acompaña la evolución hacia la medicina de precisión, lo que permite el manejo de terapias biológicas y sintéticas dirigidas a objetivos moleculares específicos. En un entorno de comunicación oportuna y ética, el centro transforma la participación altruista de los pacientes en información científica de valor global.

Gestión integral del riesgo

La investigación clínica es una actividad altamente estructurada, regida por protocolos con objetivos y trazabilidad definidos. No obstante, al depender de la interacción humana entre participantes, patrocinadores, entes reguladores y comités de ética, la ejecución está sujeta a errores que, aunque predecibles, requieren una estrategia de mitigación robusta para no comprometer el éxito del ensayo. Alineada con la última actualización de las guías ICH-GCP E6(R3)[15], la Clínica de la Costa integra la gestión del riesgo como un componente transversal para garantizar la seguridad del sujeto y la calidad de la evidencia.

Esta gestión se evalúa bajo tres dimensiones clave: (i) riesgo para el participante, que constituye el eje

prioritario, salvaguardando la seguridad, los derechos y el bienestar del individuo durante todo el estudio; (ii) riesgo para la integridad de los datos, que protege la validez científica mediante la prevención de errores en variables críticas y la minimización de desviaciones en los protocolos de recolección y reporte; y (iii) riesgo operativo, que evalúa la complejidad logística del diseño, incluyendo el manejo de la cadena de frío, la gestión de suministros y la capacitación del talento humano. Esta visión proactiva transforma la gestión del riesgo en una ventaja competitiva, garantizando procesos predecibles y resultados de alta confiabilidad científica.

Ciencia de datos e inteligencia artificial: el Laboratorio CIDEACC

En el contexto de la transformación digital en salud, los laboratorios de inteligencia artificial (IA) integrados a los prestadores de salud son críticos para la investigación aplicada y la formación de talento humano especializado. En la región caribe colombiana, esta capacidad es incipiente, y existe una brecha entre la demanda de competencias digitales y la formación práctica disponible. Ante esta necesidad, surge el Centro de Innovación, Desarrollo e Inteligencia Artificial Clínica de la Costa (CIDEACC), uno de los primeros laboratorios de IA médica integrados a una IPS de alta complejidad en Colombia.

Inspirado en modelos internacionales en los que el desarrollo tecnológico ocurre directamente en el entorno hospitalario[16], el CIDEACC trabaja con datos clínicos reales y flujos asistenciales auténticos. Liderado por la científica de datos María Paula Aroca, el centro no solo optimiza procesos administrativos y de investigación clínica mediante la automatización, sino que también actúa como plataforma de transferencia de tecnología. Herramientas como el índice de vulnerabilidad poblacional[17] permiten una medicina predictiva y una estratificación de riesgos adaptada a las necesidades sanitarias del territorio, transformando la información clínica en mejores resultados en salud para la comunidad. La integración del CIDEACC con el Centro de Ensayos Clínicos ha optimizado el reclutamiento de pacientes elegibles, reduciendo los tiempos de inclusión y mejorando la calidad de los datos.

El futuro de la investigación en Colombia: hacia un hub de innovación global

El mundo atraviesa un crecimiento tecnológico exponencial. La inteligencia artificial ha trascendido los modelos de lenguaje para revolucionar áreas como el diseño virtual de moléculas, la interpretación automatizada de imágenes médicas y el análisis masivo de datos genómicos. Esta transformación permite una velocidad de descubrimiento sin precedentes, como quedó demostrado durante la pandemia de COVID-19. Bajo esta premisa, Colombia emerge como uno de los países con mayor potencial de investigación en América Latina: su diversidad poblacional y su sistema de salud de amplia cobertura ofrecen un escenario idóneo para el desarrollo de la ciencia de vanguardia.

Para capitalizar este potencial, todos los actores del ecosistema —centros de investigación, patrocinadores, universidades y organismos regulatorios— deben evolucionar al ritmo de este cambio[18]. Es imperativo adoptar modelos operativos que prioricen la agilidad y la optimización de procesos, ejecutando actividades con mayor rapidez sin comprometer los más altos estándares de ética y calidad. Esta eficiencia es la que garantiza la competitividad necesaria para que proyectos de alta complejidad continúen llegando al país y posicionen a Colombia como un destino atractivo para la inversión científica internacional.

Consolidar a Colombia como un hub de investigación clínica traerá beneficios que trascienden la práctica asistencial: permitirá que los equipos clínicos nacionales se eduquen en los desarrollos farmacéuticos más avanzados, que nuestros científicos se integren en redes globales de conocimiento y que se favorezcan transferencias tecnológicas de frontera, como los tratamientos con células CAR-T, en los que el país ya da sus primeros pasos.

La medicina de precisión representa una revolución que obliga a evolucionar desde la medicina

preventiva tradicional hacia una medicina predictiva. A Colombia han llegado propuestas para identificar y tratar patologías que afectan de manera desproporcionada a nuestras minorías, como la nefropatía por APOL1[19]. En este nuevo paradigma, las condiciones de salud podrán detectarse y tratarse antes de que se manifiesten eventos clínicos, lo que cambiará el paradigma hacia una medicina personalizada.

Conclusiones

Sostener un centro de investigación en Colombia es una labor que trasciende lo operativo; requiere pasión por el conocimiento, un compromiso institucional inquebrantable y una visión estratégica de largo plazo, en la que la colaboración entre actores se fundamente en la confianza y la solidaridad científica. La experiencia de la Clínica de la Costa demuestra que la integración de la cuádruple hélice (academia-industria-gobierno-comunidad) es el motor que potencia el ecosistema de investigación y sitúa a Colombia en el mapa científico global. El país debe integrar en sus políticas públicas la convicción de que los mayores avances en salud se logran mediante el trabajo en red y la inversión sostenida en capacidades institucionales de investigación. En este modelo, el éxito no se mide exclusivamente en términos económicos, sino en resultados tangibles en salud para los pacientes, la comunidad y la humanidad. Finalmente, el fortalecimiento de la investigación médica en el país depende de la agilidad y el rigor de los organismos evaluadores, así como del reconocimiento de los equipos científicos nacionales e internacionales que identifican a Colombia como un escenario fértil y favorable para la generación de ciencia de alto nivel.

Financiación

Este artículo no recibió financiación externa. La experiencia institucional descrita fue desarrollada con recursos propios de la Clínica de la Costa y de las universidades vinculadas.

Contribución de autoría

AACB y GJAM: Concepción, diseño del artículo y revisión crítica del manuscrito. JJSG, IKS y CFV: Análisis de información operativa y revisión crítica. MPA: Diseño e implementación del componente de inteligencia artificial (CIDEACC). AJCB y AGCO: Revisión histórica institucional y aprobación de la versión final. Todos los autores aprobaron la versión final del manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación con el presente artículo.

Uso de herramientas de inteligencia artificial

Los autores declaran que no se ha utilizado ninguna herramienta de inteligencia artificial en la redacción, análisis o revisión de este artículo.

Referencias

1. Chang AY, Tritsch SR, Gomez CAH, et al. Cytokine and T cell responses in post-chikungunya viral arthritis: a cross-sectional study. *PLoS One.* 2024;19(3):e0299521. Disponible en: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299521
2. Parodis I, Tamirou F, Houssiau FA. Treat-to-target in lupus nephritis: what is the role of the repeat kidney biopsy? *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2022;70(1):6. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00005-022-00646-9
3. Chang AY, Simmens S, Watson H, et al. Development of a Chikungunya Arthritis Disease Activity Score (CHIK-DAS) based on a prospective cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2024;76(4). Disponible en: https://doi.org/10.1002/acr.25254
4. Szyferman AY, Kleppe S, Cristiano F, et al. Apolipoprotein L1 (APOL1) and nephropathy. *G Ital Nefrol.* 2026;43(1). Disponible en: https://doi.org/10.69097/
5. Pons-Estel GJ, Nieto RE, Quintana R, et al. Baseline characteristics of patients with SLE with and without lupus nephritis from the Latin American multiethnic GLADEL 2.0 cohort. *Lupus Sci Med.* 2026;13(1):e001878. Disponible en: https://doi.org/10.1136/lupus-2025-001878
6. Anaya JM, Ruiz-Narváez EA, Lozada-Martinez ID, et al. Biological age and immunosenescence in Colombian centenarians. *NPJ Aging.* 2026;12(1):60. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41514-026-00340-6
7. Aroca Martínez G, Figueroa Millán C, Daza JL, et al. Colombian Registry of Glomerular Diseases (Reglocol): preliminary report. *Rev Colomb Nefrol.* 2025;12(3). Disponible en: https://doi.org/10.22265/acnef.12.3.1065
8. Espitaleta Z, Domínguez-Vargas A, Villamizar-Martínez J, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide Colombian pediatric series. *Glob Pediatr Health.* 2024;11:2333794X241231133. Disponible en: https://doi.org/10.1177/2333794X241231133

9. Campbell-Quintero S, Echeverría LE, Gómez-Mesa JE, et al. Comorbidity profile and outcomes in patients with chronic heart failure in a Latin American country: insights from the Colombian heart failure registry (RECOLFACA). *Int J Cardiol.* 2023;378:123-129. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.02.020
10. Furie RA, Dall'Era M, Vital EM, et al. Efficacy and safety of obinutuzumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2026. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2516150
11. Rosas SE, Ruilope LM, Anker SD, et al. Finerenone in Hispanic patients with CKD and type 2 diabetes: a post hoc FIDELITY analysis. *Kidney Med.* 2023;5(10):100704. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.xkme.2023.100704
12. Coronel-Martinez DL, Park J, López-Medina E, et al. Immunogenicity and safety of booster CYD-TDV dengue vaccine after alternative primary vaccination schedules in healthy individuals aged 9-50 years: a randomised, controlled, phase 2, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(6):901-911. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00706-4
13. Buntinx E, Brochado L, Borja-Tabora C, et al. Immunogenicity of an adjuvanted SARS-CoV-2 trimeric S-protein subunit vaccine (SCB-2019) in SARS-CoV-2-naïve and exposed individuals in a phase 2/3, double-blind, randomized study. *Vaccine.* 2023;41(11):1875-1884. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.02.017
14. Navar AM, Mikhailova E, Catapano AL, et al. A placebo-controlled trial of the oral PCSK9 inhibitor enlicitide. *N Engl J Med.* 2026;394(6):529-539. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2511002
15. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Guideline for Good Clinical Practice E6(R3). Geneva: ICH; 2025 [citado 28 abr 2026]. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Step4_FinalGuideline_2025_0106.pdf
16. Nunes AL, Lisboa T, da Rosa BN, Blatt CR. Impact of artificial intelligence on hospital admission prediction and flow optimization in health services: a systematic review. *Int J Med Inform.* 2025;204:106057. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2025.106057
17. Aroca MP, Aroca-Martinez G, Depine S, et al. Social vulnerability and lupus nephritis clustering in Barranquilla, Colombia: integrating clinical registry data with a population vulnerability index. *Kidney Int Rep.* 2026;11(4):105071. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ekir.2026.105071
18. Alfaro Sifontes MG, Rivera Bajaña NE, Calderón de Pleités LM. La evolución de redes y el desarrollo de modelos de innovación de cuádruple hélice. En: Universidad Internacional de Ciencia y Tecnología; 2023. p. 333-339. Disponible en: https://doi.org/10.47300/actasidi-unicyt-2022-49
19. Duran CE, Ramírez A, Posada JG, et al. Prevalence of APOL1 risk variants in afro-descendant patients with chronic kidney disease in a Latin American country. *Int J Nephrol.* 2019;2019:7076326. Disponible en: https://doi.org/10.1155/2019/7076326

MEDICINA

Artículo de revisión

Ensayos clínicos institucionales: necesidades y cambios locales hacia la evolución en Colombia

Institutional clinical trials: needs and local changes towards evolution in Colombia

Vaneza Ávila-Rodríguez[1]*, Lina-María Moreno[1], Daniela Rojas-Mejía[1], Juana Montoya[1], David Lasso[2], Carlos Bonilla-González[3]

[1]Unidad Funcional Asistencial de Hospitalización, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

[2]Grupo Cuidado Paliativo, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

[3]Unidad Funcional Clínica de Tumores Gastrointestinales, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

Recibido: 19 junio 2026

Aceptado: 22 julio 2026

Publicado: 16 septiembre 2026

***Correspondencia:** Vaneza Ávila-Rodríguez. vaneavila0726@gmail.com

Resumen

Los ensayos clínicos institucionales (ECI) constituyen un componente esencial para fortalecer la investigación clínica, generar evidencia local y mejorar la calidad de la atención en salud en Colombia. Aunque el país ha avanzado en la adopción de buenas prácticas clínicas, la certificación de centros de investigación y el fortalecimiento progresivo de las capacidades regulatorias, persisten barreras que limitan el desarrollo de estudios liderados por instituciones nacionales. Entre ellas se encuentran la infraestructura insuficiente, la financiación limitada para estudios iniciados por investigadores, la ausencia de tiempo protegido, la fragmentación de los datos clínicos, la heterogeneidad administrativa, la escasa cultura investigativa y la desigualdad territorial. Esta revisión tiene como objetivo analizar las necesidades y los cambios locales necesarios para impulsar la evolución de los ECI en Colombia, a partir de una revisión narrativa de la literatura científica, de documentos regulatorios y de estándares internacionales de investigación clínica. La evidencia reciente sobre ensayos clínicos, equidad global y participación latinoamericana muestra que los países de ingresos medios no deben limitarse a actuar como sitios de reclutamiento, sino que deben desarrollar capacidades sostenibles para formular preguntas propias, ejecutar estudios de calidad, proteger a los participantes y generar resultados útiles para la toma de decisiones clínicas y sanitarias. Se propone un marco estratégico basado en la gobernanza institucional, las

Med 2026; 48(2): 269-281

https://doi.org/10.56050/RM-48-2-10

www.revistamedicina.net

© 2026 Los autores. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia **Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)**. Publicado con index en nombre de Academia Nacional de Medicina de Colombia.

unidades de investigación clínica, la formación del talento humano, los sistemas digitales de datos, la eficiencia ética y regulatoria, la participación de los pacientes, la financiación sostenible, el registro público de estudios y la colaboración multicéntrica. La evolución del entorno de investigación colombiano debe medirse no solo por el número de ensayos realizados, sino también por el liderazgo local, la calidad metodológica, la transparencia, la equidad territorial y el impacto de la investigación en el sistema de salud.

Palabras clave: Ensayos clínicos. Investigación institucional. Investigación clínica. Buenas prácticas clínicas. Colombia.

Abstract

Institutional clinical trials are essential for strengthening clinical research, generating locally relevant evidence, and improving healthcare quality in Colombia. The country has progressed in adopting good clinical practice standards, certifying research centers, and strengthening regulatory capacities. Yet, several barriers limit studies led by national institutions. These barriers include insufficient infrastructure, limited funding for investigator-initiated studies, and a lack of protected research time. Other challenges are fragmented clinical data, administrative heterogeneity, limited research culture, and territorial inequities. This article analyzes the needs and local changes required to promote institutional clinical trials in Colombia. The analysis is based on a narrative review of scientific literature, regulatory documents, and international clinical research standards. Recent evidence on clinical trials, global equity, and Latin American participation shows that middle-income countries should do more than serve as recruitment sites. They should develop the capacity to formulate research questions, conduct high-quality studies, protect participants, and generate useful results for decision-making. A proposed strategic framework includes institutional governance, clinical research units, human talent development, digital data systems, ethical and regulatory efficiency, patient engagement, sustainable funding, public trial registration, and multicenter collaboration. Success in the Colombian research ecosystem should be measured by more than just the number of trials. Local leadership, methodological quality, transparency, territorial equity, and research impact on the health system are also key.

Keywords: Clinical trials. Institutional research. Clinical research. Good clinical practice. Colombia.

Introducción

Los ensayos clínicos constituyen una herramienta metodológica esencial para evaluar intervenciones en salud, determinar perfiles de seguridad y eficacia, comparar estrategias diagnósticas o terapéuticas y generar evidencia confiable para la práctica clínica. Más allá de su papel en el desarrollo de medicamentos, dispositivos, vacunas o procedimientos, los ensayos clínicos permiten responder preguntas relevantes para los sistemas de salud y orientar las decisiones clínicas, regulatorias y sanitarias. En este contexto, la Organización Mundial de la Salud ha resaltado la necesidad de fortalecer las redes nacionales de investigación ECI para que sean sostenibles, eficientes, inclusivas y capaces de generar evidencia útil para la toma de decisiones[1].

En los sistemas de salud modernos, la investigación clínica no debe entenderse como una actividad accesoria, sino como una función estratégica de las instituciones. Los hospitales, clínicas, universidades y centros de investigación pueden transformar problemas asistenciales cotidianos en preguntas científicas estructuradas, evaluar sus propios resultados, adaptar la evidencia internacional al contexto local y contribuir al mejoramiento continuo de la atención. En este escenario, los ECI adquieren

especial relevancia porque permiten que las instituciones no solo participen como sitios ejecutores de protocolos externos, sino que formulen, lideren y sostengan estudios propios alineados con las necesidades reales de su población[2].

Colombia ha avanzado en la consolidación normativa y operativa de la investigación clínica. La Resolución 8430 de 1993 estableció las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, incluyendo la clasificación del riesgo, el consentimiento informado y los principios de protección de los participantes[3]. Posteriormente, la Resolución 2378 de 2008 adoptó las buenas prácticas clínicas para las instituciones que realizan investigación con medicamentos en seres humanos y estableció la certificación institucional como mecanismo de verificación de dichos estándares[4]. Estos avances, junto con el rol del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) como autoridad sanitaria, han contribuido a fortalecer la calidad, la trazabilidad documental y la protección de los participantes en estudios clínicos[5]. No obstante, la existencia de regulación y de centros certificados no garantiza por sí sola un entorno de investigación maduro. Para 2024, Colombia contaba con más de 160 centros certificados en buenas prácticas clínicas; sin embargo, reportes sectoriales señalan que las solicitudes anuales de protocolos ante el INVIMA se mantuvieron prácticamente estables entre 2014 y 2024, pasando de 85 a 87, con un promedio cercano a 91 protocolos por año que ilustran una paradoja relevante: el país dispone de infraestructura formal, aunque el crecimiento de protocolos, y especialmente de estudios liderados por instituciones nacionales, sigue siendo limitado[6].

Esta brecha refleja la diferencia entre la participación operativa y el liderazgo científico. La literatura internacional muestra que los países de ingresos medios pueden participar de manera significativa en ensayos clínicos liderados por países de altos ingresos, sin alcanzar una producción científica proporcional ni un liderazgo científico local equivalente. En Colombia persisten barreras relacionadas con la infraestructura, la financiación independiente, el tiempo protegido, la fragmentación de datos, la diversidad administrativa, el fortalecimiento de los comités de ética, la cultura investigativa y la desigualdad territorial. Estas limitaciones reducen la capacidad de las instituciones para formular preguntas propias y generar evidencia pertinente para el sistema de salud nacional[8,9]. A partir de estos referentes, el objetivo de este artículo es analizar las necesidades y los cambios locales requeridos para fortalecer los ECI en Colombia y proponer una ruta conceptual y estratégica para la evolución de la investigación clínica nacional.

Importancia de los ensayos clínicos institucionales

Los ECI son fundamentales porque permiten responder preguntas relevantes para el contexto local y complementar la evidencia generada por estudios patrocinados externamente. Mientras muchos ensayos promovidos por la industria se orientan a objetivos regulatorios, comerciales o de aprobación de tecnologías; los estudios liderados por instituciones pueden abordar preguntas pragmáticas sobre modelos de atención, adherencia terapéutica, desenlaces en vida real, calidad de vida, seguridad en poblaciones locales, efectividad de intervenciones de bajo costo, evaluación de dispositivos médicos, estrategias diagnósticas, salud pública e implementación de tecnologías[8,10]. Esta diferencia tiene implicaciones directas para la calidad asistencial. Una institución que investiga no solo produce conocimiento, sino que también fortalece sus propios procesos clínicos. La investigación obliga a protocolizar, medir, auditar, documentar, capacitar a los equipos, evaluar los resultados y tomar decisiones basadas en datos. En consecuencia, los ECI pueden convertirse en herramientas para la mejora continua, la trazabilidad, la seguridad del paciente y el aprendizaje organizacional[11].

Los estudios iniciados por investigadores son especialmente relevantes porque favorecen la independencia científica y la pertinencia local. A diferencia de los protocolos externos, estos estudios pueden surgir de preguntas clínicas identificadas en la práctica diaria, de brechas asistenciales, de necesidades

epidemiológicas regionales o de problemas del sistema de salud. Sin embargo, su desarrollo sigue siendo limitado por barreras estructurales como financiación insuficiente, ausencia de soporte operativo, complejidad regulatoria, falta de unidades de ensayos clínicos, carga administrativa, escasez de personal entrenado y dificultad para sostener equipos de investigación a largo plazo[11,12]. Estas limitaciones explican por qué muchos proyectos institucionales no avanzan más allá de la idea inicial, del protocolo, del estudio retrospectivo o de la publicación observacional.

La investigación institucional también tiene un impacto formativo. Los profesionales que participan en ensayos clínicos desarrollan competencias en metodología, ética, diseño de estudios, análisis crítico, farmacovigilancia, gestión de datos, escritura científica y trabajo multidisciplinario. Estas capacidades fortalecen la cultura científica de las instituciones, aumentan la producción académica y pueden mejorar la calidad de la práctica clínica. En este sentido, los ensayos clínicos no deben verse únicamente como instrumentos para probar intervenciones, sino también como plataformas para formar talento humano, consolidar equipos y elevar los estándares de atención[12,14].

Desde una perspectiva de equidad, los ECI pueden ampliar la representación de poblaciones habitualmente excluidas de la investigación. El pronunciamiento de ASCO sobre la equidad global en ensayos clínicos enfatiza la necesidad de mejorar el acceso, diversificar la representación y fortalecer las capacidades investigativas en regiones con menor participación histórica[15]. Aunque este documento se centra en el cáncer, su principio es aplicable a toda la investigación clínica: la equidad científica exige que las poblaciones que soportan la carga de enfermedad también participen en la generación de evidencia. Para Colombia, esto implica promover estudios liderados localmente, con la participación de regiones periféricas, instituciones públicas y poblaciones diversas, de modo que la investigación clínica responda no solo a prioridades globales, sino también a necesidades nacionales.

Panorama actual y brecha de liderazgo institucional en Colombia

El panorama de los ensayos clínicos en Colombia revela una tensión clara entre la capacidad formal instalada, la participación operativa y, crucialmente, el liderazgo científico institucional. El país ha consolidado centros certificados en buenas prácticas clínicas, comités de ética activos, experiencia comprobada en estudios multicéntricos internacionales y presencia en plataformas globales de registro. Sin embargo, esta infraestructura no garantiza un aumento proporcional de los estudios formulados, coordinados o liderados por instituciones nacionales. Los datos disponibles indican que Colombia ocupa una posición relevante en América Latina, participando en cerca del 7,6% de los estudios clínicos regionales y ubicándose reiteradamente en el cuarto lugar entre los países de la región, aunque persisten brechas frente a Brasil, Argentina y Chile[11].

La composición del portafolio nacional permite comprender mejor esta brecha. La mayor parte de la actividad clínica en Colombia se concentra en estudios de fase tardía, especialmente en fase III, que representan aproximadamente el 47% de los estudios. En contraste, los estudios de fase I representan apenas el 1% de los estudios nacionales[10]. Esta distribución sugiere que el país participa principalmente en etapas de confirmación clínica, reclutamiento y ejecución multicéntrica, mientras que su presencia en fases tempranas, donde se definen hipótesis, dosis, señales iniciales de seguridad y decisiones científicas estratégicas, sigue siendo limitada. El tipo de patrocinio refuerza esta interpretación. Cerca del 90% de los estudios clínicos en Colombia se asocian con el patrocinio de la industria farmacéutica multinacional, mientras que universidades, instituciones colombianas, laboratorios locales o redes académicas representan una proporción cercana al 10%[10]. Esta realidad no invalida el valor de la investigación patrocinada por la industria, que ha contribuido a la capacitación operativa, a la adherencia a estándares internacionales y al acceso a la innovación terapéutica. No obstante, sí evidencia que la investigación clínica institucional independiente continúa siendo

minoritaria y que buena parte de la agenda científica ejecutada en el país responde a prioridades definidas fuera del contexto nacional[11].

Las fuentes disponibles para caracterizar esta actividad de los ECI incluyen los consolidados regulatorios del INVIMA, ClinicalTrials.gov y la International Clinical Trials Registry Platform de la Organización Mundial de la Salud. Estas plataformas permiten identificar estudios según país, fase, estado de reclutamiento, condición clínica, intervención, patrocinador y centros participantes[13,14].

En síntesis, Colombia cuenta con infraestructura formal, experiencia regulatoria y participación internacional; sin embargo, su liderazgo institucional sigue siendo limitado. La brecha principal no está solo en cuántos ensayos se realizan, sino también en quién formula las preguntas, quién coordina los estudios, quién analiza los datos y si los resultados responden a las necesidades del sistema de salud colombiano. Esta transición, de sitio ejecutor a generador de evidencia local, constituye uno de los principales desafíos para la evolución de la investigación clínica[7,8,11]. Los estudios identificados se resumen en la **Tabla suplementaria 1.**

Barreras regulatorias, financieras, operativas y territoriales

La evolución de los ECI en Colombia enfrenta barreras estructurales que actúan de manera simultánea y limitan la capacidad de las instituciones para pasar de la ejecución operativa de protocolos externos al liderazgo de la investigación propia. Estas barreras no se reducen a la ausencia de regulación; por el contrario, el país cuenta con un marco normativo, centros certificados y experiencia acumulada, pero persisten dificultades en eficiencia regulatoria, financiación, infraestructura, talento humano, gestión de datos, ética, participación comunitaria y equidad territorial[9,11].

En el plano regulatorio y administrativo, uno de los principales desafíos es la heterogeneidad de los procesos de evaluación, aprobación y activación de estudios. Reportes recientes señalan que, de 104 ensayos clínicos activos en 2023, el 55% obtuvo respuesta regulatoria, el 29% recibió requerimientos y el 11% fue retirado. Estos datos sugieren que los tiempos, la carga documental y la incertidumbre operativa pueden afectar la competitividad nacional, especialmente en estudios con ventanas de reclutamiento limitadas. Además, se han descrito tiempos promedio de aprobación ante el INVIMA cercanos a 5,1 meses entre 2014 y 2024, con demoras que, en algunos casos, superan los 10 meses. En comparación regional, se han reportado tiempos aproximados de 2,8 meses en México, 4,5 meses en Argentina, 4,6 meses en Chile y hasta 7 meses en Colombia[6]. Aunque estas cifras provienen parcialmente de reportes sectoriales y deben interpretarse con cautela, reflejan una preocupación persistente: la eficiencia regulatoria y administrativa sigue siendo una condición crítica para atraer estudios y facilitar ensayos iniciados localmente.

La financiación constituye otra barrera central. Los estudios patrocinados por la industria suelen cubrir los costos operativos, el monitoreo, los medicamentos, las plataformas de datos y el personal de apoyo. En contraste, los ensayos iniciados por investigadores requieren recursos institucionales o públicos que con frecuencia resultan insuficientes. Esta brecha financiera es especialmente relevante si se considera que operar un centro de investigación clínica puede requerir inversiones iniciales cercanas a 1.100 millones de pesos colombianos y costos mensuales estimados entre 100 y 800 millones de pesos, con un equipo mínimo de 5 a 7 personas. Sin mecanismos de financiación pública, fondos semilla o modelos de cooperación universidad-hospital-Estado, la investigación institucional tiende a limitarse a proyectos observacionales, retrospectivos o de bajo costo[11-13].

Las barreras de infraestructura y de datos también restringen la capacidad de investigación. Muchos centros carecen de unidades institucionales de investigación clínica con coordinadores, gestores regulatorios, analistas de datos, monitores internos, farmacia de investigación y plataformas digitales interoperables. Esta limitación afecta la

Tabla 1. Barreras identificadas, cambios locales propuestos y resultados esperados para el fortalecimiento de los ensayos clínicos institucionales en Colombia.

Barrera identificada	Cambio local propuesto	Resultado esperado
Procesos institucionales fragmentados	Gobernanza, rutas internas y liderazgo directivo	Menor tiempo de activación y mayor continuidad
Tiempos regulatorios prolongados	Coordinación temprana entre áreas científicas, éticas, jurídicas y regulatorias	Mayor competitividad nacional
Falta de soporte operativo	Unidades de investigación clínica con coordinadores, gestores regulatorios, data managers y bioestadísticos	Mayor calidad, trazabilidad y capacidad multicéntrica
Escasez de talento humano entrenado	Formación continua y tiempo protegido para investigación	Equipos sostenibles y menor dependencia de esfuerzos individuales
Financiación insuficiente	Fondos semilla, convocatorias institucionales, alianzas universidad-hospital y cooperación nacional/internacional	Más estudios iniciados por investigadores
Datos clínicos fragmentados	Historias clínicas estructuradas, registros institucionales y captura electrónica de datos	Mejor identificación de pacientes, seguimiento y análisis
Baja transparencia	Registro público, protocolos completos y publicación de resultados	Mayor confianza, visibilidad y reproducibilidad
Concentración urbana	Redes multicéntricas con hospitales regionales e instituciones públicas	Mayor representatividad y equidad territorial
Baja innovación institucional	Ensayos pragmáticos, estudios de fase temprana e inteligencia artificial responsable	Evidencia más aplicable, innovadora y pertinente

trazabilidad, la calidad de los datos, la identificación de pacientes elegibles y la posibilidad de desarrollar estudios multicéntricos. La baja participación en estudios de fase I, estimada en el 1% de los estudios a nivel nacional, evidencia, además, una capacidad limitada para la investigación temprana, la innovación clínica y el desarrollo de protocolos de alta complejidad[11,14].

El talento humano representa una barrera transversal. La alta carga asistencial, la ausencia de tiempo protegido, la escasa formación formal en metodología de ensayos clínicos y la falta de una carrera institucional en investigación dificultan la continuidad de los equipos. En América Latina, la literatura ha descrito que la falta de infraestructura, financiamiento y personal entrenado sigue siendo uno de los principales obstáculos para el desarrollo de investigación clínica[11]. A esto se suma que, en Colombia, el cumplimiento de metas de reclutamiento no es uniforme: reportes de centros de investigación señalan que 58% cumplió sus metas, 37% no las alcanzó y 5% estaba en proceso de cumplirlas, con variaciones importantes por especialidad[6,11].

Finalmente, las barreras éticas, comunitarias y territoriales condicionan la equidad del ecosistema. Colombia cuenta con comités de ética activos, pero se han descrito diferencias en la estructura, el funcionamiento, la formación y los recursos disponibles, lo que puede generar heterogeneidad en la evaluación de protocolos[8,11,15]. Además, la investigación clínica sigue concentrada en grandes ciudades y centros de alta complejidad, mientras que regiones periféricas tienen menor acceso a infraestructura, talento humano especializado y oportunidades de participación. Esta concentración limita la representatividad de la evidencia y reduce el acceso de poblaciones diversas a los estudios clínicos. En conjunto, estas barreras muestran que la evolución de los ECI exige una estrategia integral que articule la eficiencia regulatoria, la financiación sostenible, la infraestructura operativa, la formación del talento humano, el fortalecimiento ético y las redes multicéntricas con alcance territorial[9,16].

Cambios locales y estrategias para construir capacidad institucional sostenible en investigación clínica

La evolución de los ECI en Colombia requiere pasar de una participación ocasional a una capacidad organizada, permanente y medible en las instituciones. En muchas ocasiones, la investigación clínica surge de la invitación de un patrocinador externo o del esfuerzo individual de un investigador con interés académico. Aunque este modelo ha permitido acumular experiencia, resulta insuficiente para construir un liderazgo científico local. El cambio necesario consiste en transformar la investigación clínica en una función institucional estructural, con prioridades definidas, recursos asignados, procesos claros, equipos entrenados y resultados medibles[1,11].

El punto de partida es conocer con precisión las capacidades existentes. Cada institución con vocación investigativa debería identificar sus fortalezas y brechas en gobernanza, infraestructura, talento humano, tiempos de activación, calidad de los datos, funcionamiento ético, financiación y participación en redes colaborativas. Este diagnóstico permitiría establecer líneas de base e indicadores verificables: número de protocolos institucionales, tiempo de aprobación interna, estudios activos, pacientes reclutados, cumplimiento de metas, publicaciones derivadas y participación territorial. Sin medición, la evolución de la investigación clínica se reduce a una aspiración general y no a una política institucional evaluable[1,11,17].

A partir de esa línea de base, la gobernanza debe ocupar un lugar central. Una institución que aspira a liderar ensayos clínicos necesita políticas de investigación, rutas internas de aprobación, liderazgo directivo y una unidad capaz de articular los componentes científicos, éticos, jurídicos, financieros y operativos. Esta articulación es fundamental porque la investigación clínica no depende solo del investigador principal; también involucra al comité de ética, farmacia, contratación, presupuesto, tecnología, archivo, calidad, facturación y comunicaciones. Cuando estas áreas funcionan de manera fragmentada, los estudios se activan lentamente, aumenta la carga documental y se pierde competitividad frente a otros países o instituciones con procesos más integrados[11,14].

Esa gobernanza debe sostenerse en una infraestructura operativa real. Las unidades de investigación clínica no deberían limitarse a la gestión administrativa de documentos, sino que deberían acompañar el diseño de protocolos, articular la revisión ética y jurídica, apoyar la elaboración presupuestal, coordinar la gestión documental, garantizar el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas, facilitar el registro público de estudios y promover la publicación de resultados. Las buenas prácticas clínicas ICH E6(R3) establecen que la calidad debe incorporarse desde el diseño y mantenerse a lo largo de todo el ciclo del estudio, lo que implica superar una visión centrada únicamente en cumplir requisitos documentales y avanzar hacia una cultura de calidad por diseño[17].

Esta infraestructura solo será sostenible si se acompaña de talento humano formado y protegido. Los equipos de investigación requieren entrenamiento continuo en buenas prácticas clínicas, ética, metodología, manejo de datos y redacción científica. Sin embargo, la formación pierde impacto cuando no hay tiempo protegido para investigar. En instituciones altamente asistenciales, los profesionales suelen elaborar protocolos, reclutar participantes y preparar manuscritos fuera de su jornada laboral. Bajo esas condiciones, la investigación se vuelve extracurricular, frágil y dependiente de voluntades individuales[11,15].

La financiación es otro elemento decisivo. Los ECI, incluso al evaluar intervenciones de bajo costo, requieren recursos para personal, seguros, monitoreo, plataformas de datos, análisis estadístico, gestión documental, seguimiento de participantes y divulgación de resultados. Se necesitan fondos semilla, convocatorias institucionales, cooperación universidad-hospital, alianzas público-privadas y participación en redes nacionales e internacionales. Esta financiación debe cubrir no solo procedimientos o insumos, sino también tiempo protegido, coordinación y transferencia de resultados. Sin una base financiera estructural, muchas preguntas clínicamente relevantes no superan la etapa de protocolo o de publicación observacional[14,15].

La calidad de los datos es igualmente crítica. En muchas instituciones, la información clínica permanece dispersa en historias clínicas no estructuradas, hojas de cálculo o sistemas que no se comunican entre sí. La transformación digital debe orientarse a historias clínicas estructuradas, registros institucionales auditables, la captura electrónica de datos y la analítica institucional. La inteligencia artificial, aplicada con criterios éticos, supervisión humana y transparencia algorítmica, puede apoyar la identificación de pacientes elegibles, el monitoreo del reclutamiento, la vigilancia de la seguridad y la priorización de preguntas de investigación, siempre con validación local y evaluación continua para evitar sesgos o la exclusión de poblaciones vulnerables[22,23]. Estándares como SPIRIT y CONSORT refuerzan, además, la importancia de protocolos completos, desenlaces claramente definidos y reportes transparentes[12,13,20,21].

La evolución institucional también debe incorporar activamente a los pacientes y a las comunidades. La investigación clínica no puede limitarse a reclutar participantes; debe garantizar comprensión, confianza, protección y acceso equitativo. La Declaración de Helsinki y las pautas de la CIOMS resaltan la dignidad, los derechos, el bienestar y el valor social de la investigación con seres humanos[18,19]. En Colombia, esto implica mejorar la alfabetización en investigación, simplificar el lenguaje de los consentimientos informados y promover procesos de reclutamiento éticos y representativos. Finalmente, esta capacidad no debe concentrarse en las grandes ciudades. Colombia necesita redes multicéntricas que conecten hospitales regionales, universidades, centros especializados e instituciones públicas, con el fin de aumentar el reclutamiento, mejorar la representatividad de la evidencia, distribuir capacidades y responder a la diversidad epidemiológica, social y territorial del país (**Tabla 1**)[1,15].

El éxito de esta transformación no debería medirse solo por el número de ensayos activos, sino también por indicadores de liderazgo local, pertinencia científica, calidad metodológica, protección de los participantes, transparencia, equidad territorial, publicaciones y contribución a las políticas públicas. La consolidación de la investigación clínica institucional en Colombia no depende de una única reforma, sino de una transformación gradual que la convierta en una función estructural, innovadora y sostenible del sistema de salud (**Figura 1**)[18,19].

Ensayos clínicos pragmáticos como opción para fortalecer la investigación institucional

Los ensayos clínicos pragmáticos constituyen una opción metodológica útil para fortalecer la investigación clínica institucional en Colombia. A diferencia de los ensayos explicativos, diseñados para evaluar la eficacia de una intervención en



Figura 1. Evolución propuesta desde la capacidad instalada hacia el liderazgo institucional en ensayos clínicos en Colombia.

condiciones controladas, los ensayos pragmáticos buscan medir su efectividad en escenarios reales de atención. Por ello, resultan especialmente pertinentes para hospitales, clínicas, universidades y redes cooperativas que desean responder preguntas propias y aplicables a su práctica diaria[23]. Este tipo de estudios permite evaluar modelos de atención, rutas clínicas, adherencia, seguridad en la vida real, calidad de vida, intervenciones de bajo costo e implementación de tecnologías. En Colombia, su valor radica en que pueden abordar preguntas de alto impacto sanitario que no siempre son priorizadas por patrocinadores externos, pero que son esenciales para mejorar la calidad, la eficiencia y la equidad del sistema de salud[24].

Además, los ensayos pragmáticos pueden integrarse a historias clínicas electrónicas, registros institucionales y plataformas de seguimiento, lo que facilita la identificación de pacientes elegibles, el reclutamiento, la medición de desenlaces y el análisis de datos en condiciones reales. Sin embargo, no deben entenderse como estudios simples o de menor rigor. Requieren diseño metodológico cuidadoso, desenlaces claros, monitoreo proporcional al riesgo, protección de los participantes, registro público y reporte transparente de resultados[24,25]. Así, los ensayos clínicos pragmáticos pueden servir de puente entre la práctica asistencial y la generación de evidencia institucional. Su implementación permitiría que Colombia avance hacia una investigación más pertinente, menos dependiente de agendas externas y más conectada con las necesidades reales de pacientes, instituciones y territorios (**Figura 2**).

Conclusión

Los ECI son el mecanismo mediante el cual un sistema de salud aprende de sí mismo, genera evidencia propia y toma decisiones fundamentadas en las necesidades reales de su población. Colombia ha construido una base regulatoria y operativa valiosa, pero esa base pierde sentido si las preguntas que se investigan en el país siguen respondiendo a agendas definidas fuera de él. La brecha entre la capacidad instalada y el liderazgo científico no se cierra con más centros certificados ni con una mayor participación en estudios externos. Se cierra cuando las instituciones colombianas formulan sus propias preguntas, ejecutan sus propios protocolos y publican resultados que orientan las decisiones clínicas y sanitarias en el contexto en el que fueron generados. Ese tránsito exige voluntad institucional sostenida, financiación estructural, talento humano en tiempo

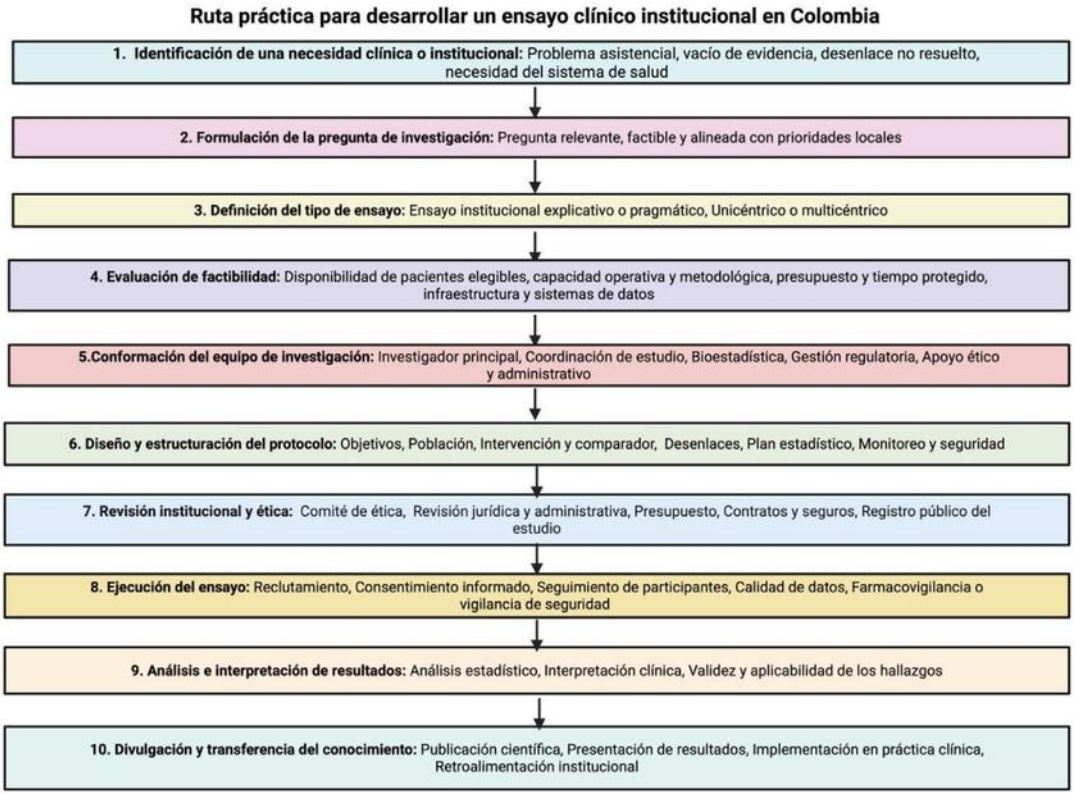


Figura 2. Ruta práctica propuesta para el desarrollo de un ECI en Colombia, desde la identificación de una necesidad clínica o institucional hasta la divulgación e implementación de los resultados.

real para investigar y redes que distribuyan esa capacidad más allá de las grandes ciudades. Los ensayos pragmáticos ofrecen una vía concreta para iniciar ese camino desde la práctica asistencial, sin esperar condiciones ideales que rara vez se cumplen. El verdadero indicador de la madurez del ámbito investigativo colombiano no será el número de protocolos activos, sino la capacidad de responder, con evidencia propia, a los problemas de salud que enfrenta su población. Mientras esa respuesta no sea consistente, el trabajo apenas habrá comenzado.

Financiación

El presente trabajo no recibió financiación externa

Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de igual manera con el material científico e intelectual, análisis de los datos y redacción del manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés con el presente trabajo.

Uso de herramientas de inteligencia artificial

Los autores declaran que no se ha utilizado ninguna herramienta de inteligencia artificial en la redacción, análisis o revisión de este artículo.

Referencias

1. World Health Organization. Global action plan for clinical trial ecosystem strengthening. Geneva: World Health Organization; 2025.
2. Improving the clinical trial environment and infrastructure: moving from global resolution to action. Lancet Glob Health. 2025;13:e749-e758.
3. Ministerio de Salud de Colombia. Resolución 8430 de 1993: por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá: Ministerio de Salud; 1993.

4. Ministerio de la Protección Social. Resolución 2378 de 2008: por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2008.
5. Pineda Velandia LA, Sierra Esteban FJ. Mecanismos para el fortalecimiento de la investigación clínica: la experiencia colombiana [Mechanisms for strengthening clinical research: the Colombian experience Mecanismos para o fortalecimento da pesquisa clínica: a experiência colombiana]. Rev Panam Salud Pública. 2019 Aug 22;43: e70. Spanish. Disponible en: https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.70
6. Afidro. Colombia está estancada en el avance de las investigaciones clínicas. El Colombiano. 2025 Jun 25.
7. Rubagumya F, Hopman WM, Gyawali B, Mukherji D, Hammad N, Pramesh CS, et al. Participation of lower and upper middle-income countries in clinical trials led by high-income countries. JAMA Netw Open. 2022; 5(8):e2227252. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.27252
8. Garzón-Dangond JM, Arrieta O, Mandó P, Corrales L, Martín C, Waisberg F, et al. Challenges and opportunities for cancer clinical trials development in Latin America. JCO Glob Oncol. 2025;11:e2500383. Disponible en: https://doi.org/10.1200/GO-25-00383
9. Suárez-Obando F, Reynales H, Urina M, Camacho J, Viteri M. Caracterización de un grupo de comités de ética en investigación en Colombia. Pers Bioét. 2018;22(2): 303-318. Disponible en: https://doi.org/10.5294/pebi.2018.22.2.8
10. Molina de Salazar DI, Álvarez-Mejía M. Investigación clínica en Colombia: estado actual y perspectivas. Acta Med Colomb. 2018;43(4):179-182.
11. Chomsky-Higgins K, Miclau TA, Mackechnie MC, Aguila-Matos A, Avila JR, Dos Reis FB, et al. Barriers to clinical research in Latin America. Front Public Health. 2017; 5:57. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00057
12. BioAccess LA. Colombia's clinical research paradox: unlocking potential by confronting the early-phase deficit. Bogotá: BioAccess LA; 2024
13. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Bethesda: National Library of Medicine; 2026.
14. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform. Geneva: World Health Organization; 2026.
15. Al-Sukhun S, Chino F, Shulman LN, et al. Global equity in clinical trials: an ASCO policy statement. JCO Glob Oncol. 2024;10:e2400015. Disponible en: https://doi.org/10.1200/GO.24.00015
16. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised guideline: Good Clinical Practice E6(R3). Geneva: ICH; 2025.
17. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human participants. JAMA. 2025; 333(1):71-74. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jama.2024.21972
18. Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for health-related research involving humans. Geneva: CIOMS; 2016.
19. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. Ann Intern Med. 2013;158(3):200-207. Disponible en: https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583
20. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. BMJ. 2010; 340:c332. Disponible en: https://doi.org/10.1136/bmj.c332
21. World Health Organization. Ethics and governance of artificial intelligence for health. Geneva: World Health Organization; 2021.
22. U.S. Food and Drug Administration. Considerations for the use of artificial intelligence to support regulatory decision-making for drug and biological products: draft guidance. Silver Spring: FDA; 2025.
23. Ford I, Norrie J. Pragmatic trials. N Engl J Med. 2016; 375(5):454-463. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMra1510059
24. Loudon K, Treweek S, Sullivan F, Donnan P, Thorpe KE, Zwarenstein M. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. BMJ. 2015;350:h2147. Disponible en: https://doi.org/10.1136/bmj.h2147
25. Su L, Chen L, Betigeri S, Dreyer N, Gardarsdottir H, Hendricks-Sturrup R, Burcu M. Clinical Trials With Pragmatic Elements: A Review of Use Cases and Real-World Data Utilization. Clin Pharmacol Ther. 2025 Dec; 118(6):1350-1365. Disponible en: https://doi.org/10.1002/cpt.70033

Tabla suplementaria 1. Ensayos clínicos institucionales o colaborativos en Colombia.

N.º	Registro NCT	Nombre del estudio
1	NCT06935227	Uso de cinta Steri-Strip en cirugía unilateral de ectropión
2	NCT05634109	Sangre total en pacientes con trauma y choque hemorrágico
3	NCT06086080	Tratamiento no quirúrgico en la primera luxación patelar
4	NCT06620432	Histerotomía segmentaria alta versus baja y su impacto en defectos de la pared uterina después de cesárea
5	NCT06113419	Momento óptimo para realizar colecistectomía en pancreatitis grave
6	NCT06856824	Resultados funcionales de la infiltración guiada por ecografía para tendinitis del bíceps
7	NCT06857110	Bloqueo supracondíleo del nervio radial guiado por ecografía versus bloqueo por hematoma
8	NCT07239141	Comparación de dos videolaringoscopios para intubación al primer intento
9	NCT06958978	Efectos de la sonda QUANTUM en rejuvenecimiento cutáneo y retracción subdérmica
10	NCT06774274	Eficacia analgésica de ketamina intravenosa en infusión continua versus analgesia controlada por el paciente
11	NCT07179432	Efectividad de la ventilación con mascarilla facial en adultos bajo anestesia general
12	NCT06591533	Musicoterapia sobre signos vitales y variabilidad de la frecuencia cardiaca en falla respiratoria pediátrica
14	NCT04597437	Tratamiento con zanamivir de la permeabilidad vascular en dengue
15	NCT06420934	Lavado quirúrgico de manos: secado con una o dos toallas quirúrgicas
16	NCT06854627	Posición prona continua prolongada versus posición prona diaria intermitente en síndrome de dificultad respiratoria aguda
17	NCT06537609	Ensayo de plataforma para infecciones del torrente sanguíneo por bacterias gramnegativas
21	NCT06822478	Tintura de árnica para el tratamiento de leishmaniasis cutánea II
22	NCT07370727	Entrenamiento de resistencia basado en velocidad en receptores de trasplante renal
23	NCT03109171	Precisión de una prueba sensorial usando esthesiómetro endoscópico laringofaríngeo
24	NCT05979805	Efectividad de dos intervenciones educativas en salud para prevenir caries dental
25	NCT06149637	Disección lateral de ganglios cervicales en cáncer diferenciado de tiroides
26	NCT05998993	Evaluación de radioterapia corporal estereotáxica en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación EGFR tratados con osimertinib (CULTRO)

...continuación de la tabla suplementaria 1.

N.º	Registro NCT	Nombre del estudio
27	NCT07524803	Tamización de cáncer de pulmón para la detección temprana de nódulos pulmonares sospechosos en Latinoamérica (LUCAS-LATAM)
28	NCT06378099	Protocolos basados en consenso para el tratamiento de dolencias menores en farmacia comunitaria
29	NCT06408103	Intervención multicomponente sobre la función cognitiva en cuidadores
30	NCT06423092	Musicoterapia, composición de canciones y salud mental en unidad de cuidado intensivo neonatal
31	NCT06510153	Musicoterapia y música pregrabada en pacientes y cuidadores en el servicio de urgencias
32	NCT06939426	Musicoterapia y humanización en profesionales de salud del servicio de urgencias

MEDICINA

Artículo de revisión

Nuevos diseños y desenlaces para estudios clínicos de fase I y II

New designs and outcomes for phase I and II clinical trials

Leonardo Rojas[1,2]*, Jairo Zuluaga[1,2], Andrés F. Cardona[2,3]

[1]Unidad Funcional de Tórax y Tumores Genitourinarios, Centro de Tratamiento e Investigación Sobre Cáncer-CTIC Luis Carlos Sarmiento Angulo, Bogotá, Colombia

[2]Grupo de investigación GIGA/TERA,CTIC/Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

[3]Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación Sobre Cáncer-CTIC Luis Carlos Sarmiento Angulo, Bogotá, Colombia

Recibido: 19 junio 2026

Aceptado: 22 julio 2026

Publicado: 16 septiembre 2026

***Correspondencia:** Leonardo Rojas. lrojas@fctic.org

Resumen

El desarrollo de terapias dirigidas, inmunoterapia y estrategias combinadas ha transformado de manera sustancial el diseño de los estudios clínicos oncológicos de fases I y II. Los modelos tradicionales, centrados en la identificación de la dosis máxima tolerada mediante esquemas como el 3+3, resultan insuficientes para fármacos con perfiles de toxicidad no lineales, respuestas tardías y beneficios biológicos que pueden alcanzar una meseta antes de la aparición de toxicidad significativa. Esta revisión analiza los principales avances metodológicos en estudios tempranos, incluyendo diseños bayesianos, métodos asistidos por modelos como BOIN, CRM, TITE-CRM y BOIN12, así como estrategias orientadas a identificar la dosis biológica óptima y optimizar la relación riesgo-beneficio. También se revisan diseños adaptativos de fase II, estudios seamless I/II y II/III, protocolos maestros, estudios de plataforma, canasta y paraguas, los cuales permiten evaluar múltiples tratamientos, biomarcadores y subpoblaciones con mayor eficiencia estadística y operacional. Adicionalmente, se discuten nuevas aproximaciones para la evaluación de la respuesta y desenlaces, incluyendo las limitaciones de RECIST e iRECIST, el uso de desenlaces compuestos, la integración del ADN tumoral circulante, modelos de enriquecimiento para alteraciones genómicas raras y enfoques regulatorios como el Proyecto Optimus. En conjunto, estas innovaciones buscan acelerar el desarrollo clínico, reducir la exposición de los pacientes a terapias ineficaces o tóxicas y mejorar la selección de dosis y tratamientos con base en evidencia biológica, clínica y estadística más robusta.

Palabras clave: Estudios clínicos fase I. Estudios clínicos fase II. Diseños adaptativos. Optimización de dosis. Dosis biológica óptima. Inmunoterapia.

Med 2026; 48(2): 282-292

https://doi.org/10.56050/RM-48-2-11

www.revistamedicina.net

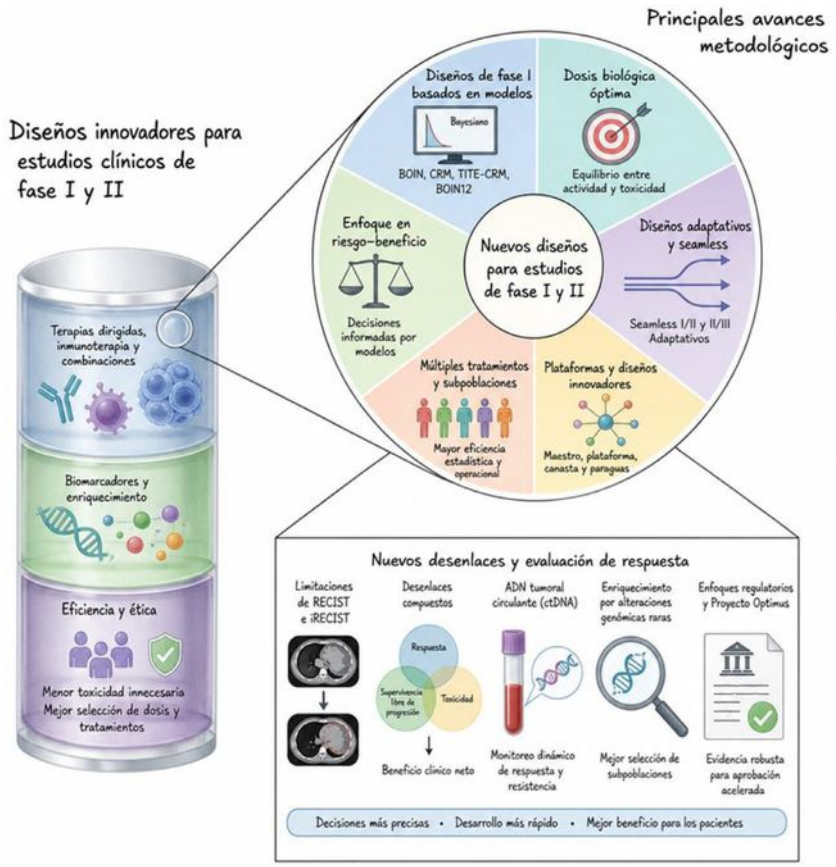
© 2026 Los autores. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia **Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)**. Publicado con index en nombre de Academia Nacional de Medicina de Colombia.

Abstract

The advent of targeted therapies, immunotherapy, and combination strategies has significantly reshaped the framework of phase I and II clinical trials in recent years. Traditional models, which primarily focus on determining the maximum tolerated dose through schemes such as 3+3, are inadequate for drugs exhibiting non-linear toxicity profiles, delayed responses, and biological benefits that may plateau prior to the emergence of significant toxicity. This review examines the principal methodological advancements in early-stage studies, including Bayesian designs and model-assisted methods such as BOIN, CRM, TITE-CRM, and BOIN12, alongside strategies aimed at identifying the optimal biological dose and optimizing the risk-benefit ratio. Adaptive phase II designs, seamless I/II and II/III studies, master protocols, platform studies, basket trials, and umbrella trials facilitate the evaluation of multiple treatments, biomarkers, and subpopulations with enhanced statistical and operational efficiency. Furthermore, novel approaches for assessing response and outcomes are discussed, encompassing the limitations of RECIST and iRECIST, the employment of composite outcomes, the integration of circulating tumor DNA, enrichment models for rare genomic alterations, and regulatory approaches, such as Project Optimus. Collectively, these innovations aim to expedite clinical development, minimize patient exposure to ineffective or toxic therapies, and enhance the selection of doses and treatments based on robust biological, clinical, and statistical evidence.

Keywords: Phase I clinical trials. Phase II clinical trials. Adaptive designs. Dose optimization. Optimal biological dose. Immunotherapy.

Resumen gráfico



Puntos clave

- **Evolución de los estudios fase I:** Los diseños tradicionales 3+3 están siendo reemplazados por nuevos modelos (CRM, BOIN, TITE-CRM) dirigidos a buscar la Dosis Biológica Óptima (OBD) en lugar de la Dosis Máxima Tolerada (MTD), integrando PK/PD, biomarcadores y expansión de las cohortes según los resultados.
- **Diseños *seamless* I/II:** Combinan fases en un protocolo adaptativo continuo, usando nuevos diseños para la aleatorización y modelos bayesianos para acelerar el desarrollo y maximizar el poder estadístico.
- **Plataforma BOIN y variantes:** Ofrecen simplicidad operativa con rigor estadístico, valoran toxicidades tardías (TITE-BOIN), evalúan la relación eficacia-toxicidad (BOIN12) y facilitan la transición operativa de los estudios.
- **Innovación en los estudios fase II:** Avance hacia estudios de plataforma, canasta y sombrilla guiados por biomarcadores, con diseños bayesianos adaptativos para poblaciones heterogéneas donde resulta importante realizar un reclutamiento eficiente.
- **Nuevos desenlaces y biomarcadores:** Priorización de biopsias líquidas, métricas compuestas (duración de la respuesta/tasa de respuesta global) y evaluación temprana de la respuesta usando desenlaces subrogados.

Panorama global y evolución de los estudios fase I-II

El desarrollo de terapias blanco-dirigidas (TBD) y terapias inmunológicas ha transformado los estudios clínicos en sus etapas tempranas (fases I y II). A diferencia de los agentes citotóxicos tradicionales, estas nuevas terapias exigen diseños estadísticos más flexibles y eficientes para evaluar adecuadamente la seguridad, encontrar la dosis óptima e identificar señales tempranas de eficacia[1].

Fase I: Más allá de la toxicidad limitante de la dosis

El objetivo principal de un estudio de fase I es evaluar la seguridad del fármaco para determinar la dosis máxima tolerada (MTD) y establecer la dosis recomendada para la fase II (RP2D)[1,2]. Históricamente, los diseños basados en algoritmos o reglas, particularmente el diseño "3+3", han sido el estándar[1]. A pesar de sus limitaciones—como ser ineficiente y exponer a un gran número de pacientes a dosis subterapéuticas—una revisión reciente determinó que el 3+3 se sigue empleando en casi el 74% de los estudios oncológicos fase I[2]. La **Figura 1** muestra el diseño tradicional "3+3".

Para contrarrestar la ineficiencia de los métodos tradicionales, se introdujeron los diseños de titulación acelerada (ATDs), que permiten un incremento más rápido de la dosis utilizando cohortes de un solo paciente hasta que se observa toxicidad, momento en el que se revierte a un esquema más conservador [1,3]. Sin embargo, el cambio en el diseño estadístico más relevante en los estudios de fase I radica en los diseños basados en modelos paramétricos, como el método de reevaluación continua (CRM) y la escalada con control de sobredosis (EWOC)[2,3]. Estos ajustan y recalculan la curva de dosis-toxicidad continuamente con los datos de cada nuevo paciente reclutado, dirigiéndose rápidamente a la MTD[1, 2]. Para manejar el riesgo de toxicidades tardías o crónicas (comunes en la inmunoterapia), métodos como el TITE-CRM (Time-to-Event CRM) incorporan el tiempo de seguimiento del paciente en la toma de decisiones[1,2]. Asimismo, los diseños asistidos por modelos como el intervalo óptimo bayesiano (BOIN) y mTPI están ganando tracción por combinar la robustez bayesiana con la simplicidad algorítmica[2,3].

Además, dado que las TBD pueden no mostrar una toxicidad que escale linealmente con la dosis, la dependencia exclusiva de la MTD está siendo reemplazada por la búsqueda de la dosis biológica óptima (OBD) mediante marcadores farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD)[1]. Para definir mejor esta RP2D, el uso de cohortes de expansión en fase I ha aumentado hasta un 38% en estudios de agentes únicos, permitiendo recolectar evidencia de seguridad ampliada y actividad biológica preliminar[1]. La **Figura 2** esquematiza algunos de los diseños innovadores para estudios fase I.



Figura 1. Diseño 3+3.

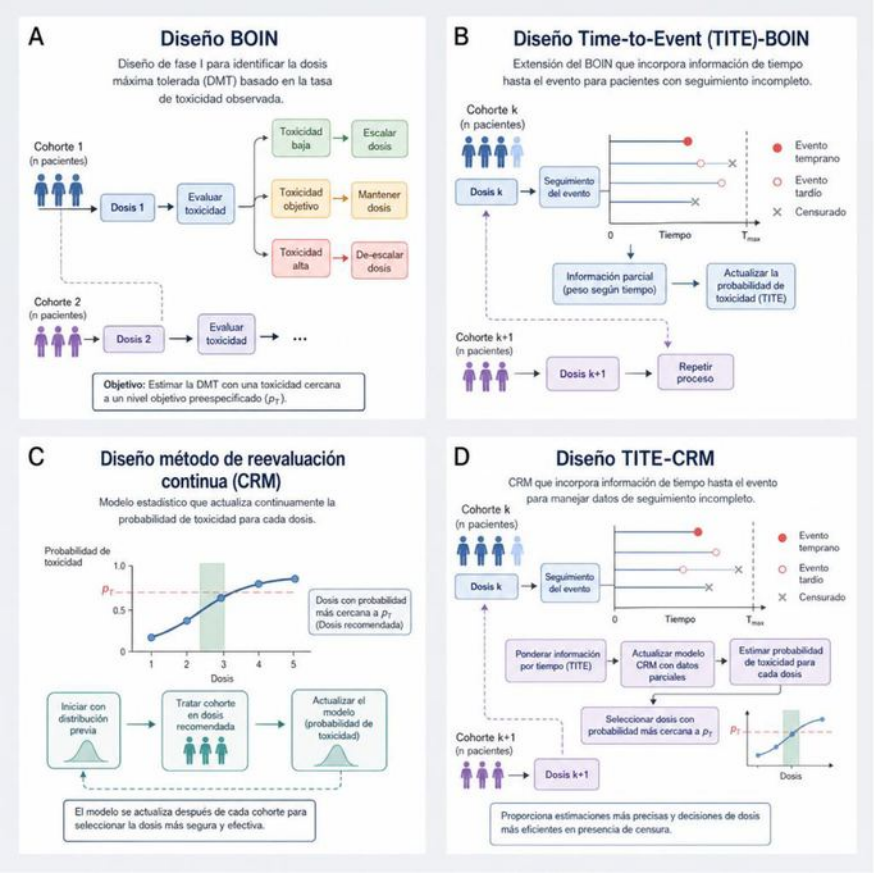


Figura 2. Nuevos diseños de estudios fase I.

Fase II y diseños continuos (seamless I/II)

La fase II tradicional busca confirmar si un agente tiene suficiente actividad tumoral para justificar un estudio masivo de fase III. Para acelerar drásticamente este proceso y eliminar los periodos inactivos o de rediseño burocrático, los diseños continuos (seamless) de fase I/II combinan ambas etapas en un único protocolo adaptativo[4]. En un estudio seamless I/II, la primera etapa busca las dosis seguras, y los pacientes seleccionados en la segunda etapa se aleatorizan para evaluar la eficacia y toxicidad combinadas, reteniendo los datos de ambas fases para maximizar el poder estadístico4. En el contexto estricto de la fase II, los diseños bayesianos han introducido la aleatorización adaptativa basada en la respuesta. En lugar de asignar pacientes de manera equitativa a todos los brazos, la probabilidad de asignación se actualiza dinámicamente; de esta forma, se asignan proporcionalmente más pacientes al tratamiento que está demostrando ser superior[4].

En la cúspide de esta evolución de los estudios de fase II se encuentran los estudios de plataforma guiados por biomarcadores, como el estudio de cáncer de seno I-SPY 2 y el de cáncer de pulmón BATTLE 2[5,6]. El estudio BATTLE 2 evalúa simultáneamente múltiples terapias de bloqueo en poblaciones definidas por biomarcadores (mutaciones de EGFR, KRAS, BRAF, etc.), identificando rápidamente terapias exitosas (tasa de respuesta a las 8 semanas) y descartando aquellas menos efectivas según una alta probabilidad predictiva de éxito[6]. Estas innovaciones en los estudios de fase temprana son fundamentales para garantizar que solo los fármacos verdaderamente efectivos avancen de manera rápida y segura hacia el paciente[1,7].

Diseños para búsqueda de dosis en estudios clínicos oncológicos de fase temprana

Considerando las limitaciones expuestas de los diseños clásicos como el 3+3 para los estudios de fase I, las iniciativas regulatorias actuales enfatizan la necesidad de identificar la OBD, la cual maximiza la relación riesgo-beneficio al considerar simultáneamente la eficacia y la seguridad[8,9]. Como solución a estas limitaciones, han surgido los diseños asistidos por modelos, destacando la plataforma de diseños BOIN. El diseño BOIN combina la simplicidad operativa del 3+3 con el rigor estadístico de métodos más complejos como el método CRM[10,11]. BOIN toma decisiones de escalada o desescalada de dosis comparando la tasa de toxicidad observada con dos límites fijos precalculados, lo que maximiza la identificación correcta de la MTD y reduce de forma importante el riesgo de administrar sobredosis a los pacientes[12,13].

Para la transición hacia la búsqueda de la OBD, el marco BOIN se ha expandido con diseños como BOIN-ET y BOIN12[10]. BOIN12, en particular, utiliza una función de utilidad que califica la conveniencia clínica de diferentes combinaciones de resultados de toxicidad y eficacia (por ejemplo, asignar el máximo puntaje a "eficacia sin toxicidad")[8,10,11]. Esto permite que, durante el estudio, los pacientes sean asignados adaptativamente a la dosis que ofrezca el mejor equilibrio clínico, superando con creces la precisión de los métodos tradicionales[8].

Además, la plataforma BOIN ofrece flexibilidad logística frente a desafíos frecuentes, como las toxicidades de aparición tardía y el reclutamiento rápido[11,14]. El diseño TITE-BOIN aborda esto imputando los datos de toxicidad pendientes mediante el tiempo de seguimiento estandarizado de los pacientes, lo que permite continuar asignando dosis en tiempo real sin tener que pausar el estudio[10,14]. Por otro lado, para estudios de fase I/II en dos etapas, el diseño BOIN-MEM emplea modelos de intercambiabilidad de múltiples fuentes para "prestar" información entre diferentes niveles de dosis y etapas del estudio, mejorando la selección del OBD incluso cuando la población objetivo cambia entre etapas[9].

Finalmente, las innovaciones más recientes buscan integrar la PK y la PD directamente en el diseño del estudio[15]. Los diseños de búsqueda de dosis semimecanicistas (SDF) incorporan perfiles PK longitudinales y mediciones de biomarcadores PD relevantes

(como los niveles de citoquinas en el síndrome de liberación de citoquinas) para modelar la relación dosis-toxicidad[15]. Al utilizar estos datos biológicos subyacentes, los diseños SDF superan a los métodos bayesianos convencionales, logrando una mayor precisión en la selección de la dosis y una mejor estimación de las curvas de toxicidad[15].

Perspectivas y estrategias emergentes en la optimización de dosis

En busca de estrategias para superar las limitaciones de los modelos tradicionales de optimización de dosis, el *Proyecto Optimus* de la Food and Drug Administration (FDA) exige una evaluación rigurosa para maximizar la eficacia y la seguridad y la tolerabilidad a largo plazo antes de iniciar los estudios de registro[16-19]. Para superar los desafíos operativos, como la necesidad de tamaños de muestra grandes y el reclutamiento lento, se han propuesto diseños de estudios clínicos innovadores[17,20]. El enfoque de "tres pasos" aboga por usar diseños híbridos en la escalada de dosis, seleccionar múltiples dosis recomendadas para la expansión, integrando la totalidad de la evidencia, y emplear un diseño factorial fraccionado para optimizar la dosis final con el menor número de pacientes[16]. Asimismo, el diseño DROID establece un rango de dosis terapéutica adaptativo en su primera etapa y aleatoriza a los pacientes en la segunda, superando en eficiencia a los enfoques convencionales[18]. Adicionalmente, el uso de diseños continuos (seamless) de fase II/III permite integrar la fase exploratoria y confirmatoria en un solo estudio, reduciendo el tamaño de muestra requerido en un promedio del 22%[20].

Un pilar fundamental de la nueva era de optimización es el desarrollo de fármacos informado por modelos apoyado en el enfoque de "Totality of Evidence" (ToE)[17]. Herramientas avanzadas como la farmacología cuantitativa de sistemas y los modelos farmacocinéticos basados en fisiología son vitales para predecir la eficacia y toxicidad desde etapas tempranas[17]. Para abordar la gran variabilidad interindividual, la farmacogenómica y la monitorización de medicamentos juegan un rol crítico[19]. El ajuste prospectivo de dosis basado en el genotipo del paciente, compensando el efecto de mutaciones en enzimas metabolizadoras (como CYP o DPYD) o transportadores, ha demostrado normalizar la exposición sistémica al fármaco y prevenir toxicidades agudas y crónicas severas[19].

El desarrollo de terapias combinadas representa un desafío aún mayor que requiere estrategias hechas a medida, especialmente para manejar toxicidades superpuestas y posibles interacciones farmacocinéticas[21]. En escenarios de combinaciones de agentes novedosos, el uso sistemático de cohortes de relleno (backfill) y la integración continua del modelado de exposición-respuesta resultan esenciales para explorar eficazmente las distintas dosis sin exponer a los sujetos a riesgos excesivos[21].

Finalmente, las instituciones académicas están llamadas a liderar esta transición metodológica al aprovechar su experiencia interdisciplinaria[22]. Su capacidad para integrar la recolección temprana de resultados reportados por el paciente (PROs**)** —que definen la verdadera tolerabilidad crónica— y la investigación traslacional mediante biomarcadores innovadores como el ADN tumoral circulante (ctDNA), resultará determinante para establecer regímenes de dosificación más duraderos, seguros y adaptados a la realidad biológica de cada paciente[17,22].

Evolución y nuevos diseños en estudios de fase II

Los estudios clínicos oncológicos de fase II enfrentan el reto de adaptarse a la era de la medicina de precisión[23]. La necesidad de evaluar simultáneamente múltiples terapias y dosis en poblaciones pequeñas o heterogéneas ha impulsado la transición de estudios tradicionales de un solo brazo hacia protocolos maestros como los estudios de plataforma, canasta ("basket") y paraguas ("umbrella")[23]. Esta evolución exige herramientas estadísticas que prioricen el equilibrio entre la eficacia y la tolerabilidad en lugar de buscar únicamente la toxicidad máxima tolerada[23]. La **Figura 3** muestra la evolución de los estudios de fase II, desde el diseño tradicional hasta los nuevos diseños.

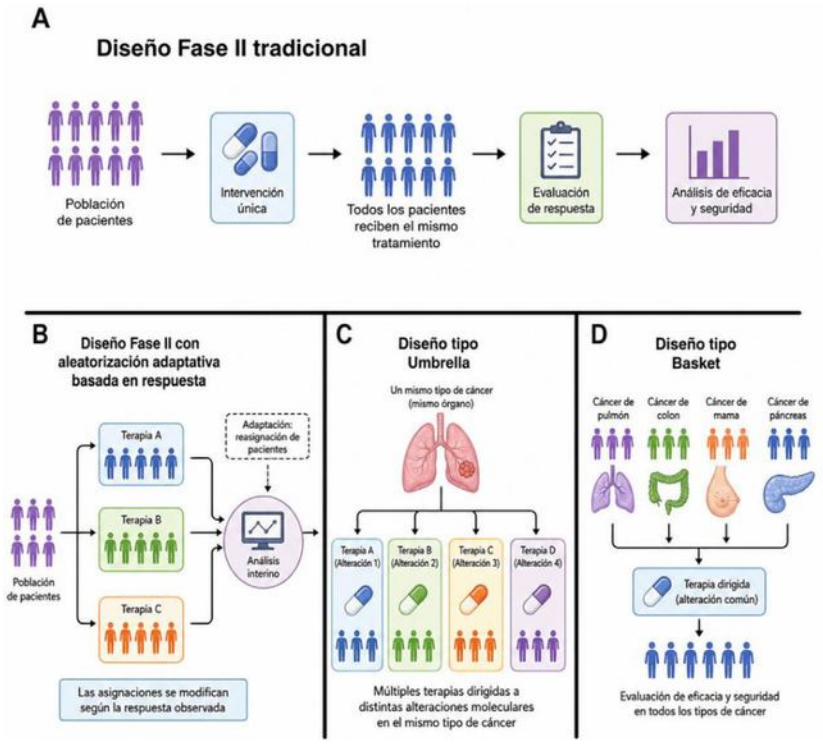


Figura 3. Diseño estudio fase II tradicional vs. nuevos diseños.

Para maximizar los recursos en estudios con múltiples brazos, Mulier et al. proponen un diseño bayesiano óptimo que permite evaluar simultáneamente cocriterios de eficacia y toxicidad en múltiples etapas[24]. Este enfoque controla dinámicamente la tasa de error por familia basándose en el número de brazos activos y establece reglas para la detención temprana[24]. Para la comparación directa y selección de terapias, el diseño bayesiano mejorado de selección del ganador propuesto por Lei et al. optimiza el tamaño de muestra y los puntos de corte, logrando un control estricto de los errores de tipo I y tipo II al identificar el tratamiento superior bajo especificaciones de hipótesis altamente flexibles[25].

El diseño de estudios también debe contemplar la variabilidad de los pacientes. Cabarrou et al. abordan la heterogeneidad poblacional (p. ej., pacientes mayores no frágiles vs. frágiles) mediante un diseño estratificado adaptativo basado en el de Bryant & Day (SABD)[26]. El SABD permite analizar co-criterios primarios en subgrupos, posibilitando el enriquecimiento de la muestra al restringir la segunda etapa únicamente al subgrupo que presenta beneficios clínico-toxicológicos[26]. Por otra parte, para el estudio de alteraciones genómicas raras donde el reclutamiento es un obstáculo crítico, Halabi et al. proponen un modelo bayesiano jerárquico de efectos aleatorios para integrar datos de múltiples estudios canasta independientes y en curso (como TAPUR y DRUP)[27]. Esta integración acelera sustancialmente los análisis provisionales y la toma de decisiones tempranas[27].

En el ámbito de la evaluación de dosis, Xiang et al. extienden el diseño de dos etapas de Simon para permitir la evaluación concurrente de dos niveles de dosis, ayudando a identificar el mejor perfil de riesgo-beneficio[28]. Su método innova al permitir la terminación temprana no solo por futilidad, sino también por éxito desde la primera etapa, adaptándose a las elevadas tasas de respuesta de las terapias modernas como la inmunoterapia[28]. Finalmente, para el monitoreo de criterios de valoración binarios, Kelter y Schnurr introdujeron el diseño de valor de evidencia predictiva (PEV), una generalización del enfoque de probabilidad predictiva[29]. El diseño

PEV unifica la prueba de hipótesis con la estimación de parámetros, aumentando significativamente la probabilidad de terminación temprana por futilidad y reduciendo la tasa de falsos positivos y la exposición de los pacientes a fármacos ineficaces[29].

Diseños seamless, combinaciones y plataformas moleculares

Los estudios con diseños "seamless" (sin interrupciones) de fase I/II, que evalúan simultáneamente la toxicidad y la eficacia dentro de un mismo protocolo[30,31]. Los enfoques clásicos, como el diseño algorítmico 3+3 seguido de expansiones de cohorte *ad hoc* en una única dosis, resultan ineficientes, limitan el aprendizaje continuo y pueden llevar a decisiones de dosificación erróneas[30,32]. En su lugar, se proponen marcos modulares que separan las decisiones de asignación y evaluación, lo que permite probar con rigor diferentes reglas de escalada y aplicar monitoreo de detención temprana por futilidad o seguridad[33].

La implementación de modelos bayesianos adaptativos es fundamental en estos nuevos diseños. Métodos como el promedio de modelos bayesianos (BMA) y la regresión isotónica proporcionan estimaciones robustas al sopesar múltiples formas posibles de la curva dosis-respuesta, sin asumir a priori dónde ocurrirá el estancamiento del beneficio terapéutico[33,34]. Además, se sugiere utilizar la "amplificación controlada" para probar pares de dosis adyacentes o realizar aleatorización adaptativa basada en marcadores de eficacia continuos (como respuestas inmunológicas tempranas), distribuyendo mejor la experimentación a lo largo de diversas dosis[35,36].

En el caso particular de las terapias combinadas, los estudios enfrentan el problema estadístico del "ordenamiento parcial", dado que, al aumentar la dosis de un fármaco y reducir la del otro simultáneamente, no se puede deducir de antemano qué combinación será más tóxica o eficaz[31]. Modelos estadísticos avanzados como el POCRM (Continual Reassessment Method de orden parcial) y la regresión logística bayesiana (BLRM) mapean eficientemente esta cuadrícula bidimensional para actualizar probabilidades y recomendar la mejor combinación[31,37]. Finalmente, un desafío crítico es el manejo de eventos de aparición tardía, muy comunes al administrar tratamientos oncológicos modernos en múltiples ciclos[34,37]. La integración de modelos de tiempo hasta el evento resuelve este problema permitiendo a los investigadores utilizar datos de seguimiento parciales para seguir asignando nuevas dosis, lo que evita pausas prolongadas en la inscripción de pacientes y acelera considerablemente el estudio clínico[34,37].

Nuevas aproximaciones para evaluación de respuesta y desenlaces

Limitaciones de los criterios de respuesta y desenlaces subrogados

El uso estandarizado de RECIST 1.1 resulta insuficiente para capturar las cinéticas de respuesta atípicas de la inmunoterapia, tales como la pseudoprogresión o la hiperprogresión[38]. Los criterios iRECIST se implementaron para estandarizar estas evaluaciones, introduciendo la progresión de enfermedad no confirmada (iUPD) y confirmada (iCPD)[39]. Esta metodología exige una reevaluación imagenológica en un plazo de 4 a 8 semanas para evitar la interrupción prematura de tratamientos potencialmente eficaces[39]. Sin embargo, metaanálisis evidencian que el impacto clínico del uso de iRECIST es marginal[40]. La discordancia radiológica para identificar la verdadera fecha de progresión frente a RECIST 1.1 oscila entre apenas un 3,9% y un 8,3%, y la supervivencia libre de progresión (PFS) media calculada se prolonga en tan solo 0,46 meses[40,41]. Además, su aplicación no altera de manera significativa métricas como la tasa de respuesta objetiva (ORR) o la tasa de control de la enfermedad (DCR) a nivel poblacional[40,41].

Persiste una débil correlación entre los desenlaces subrogados tempranos (PFS, ORR) y los resultados clínicos definitivos, como la supervivencia global (OS) o la calidad de vida[42]. Frecuentemente, las aprobaciones aceleradas amparadas en mejoras

radiológicas no se traducen en un beneficio real de supervivencia o incluso resultan perjudiciales[43]. Estas discrepancias se atribuyen a toxicidades limitantes, eventos adversos fatales y a una deficiente optimización temprana de las dosis; un desafío que busca resolver el *Proyecto Optimus* de la FDA[43]. Por consiguiente, extrapolar las mejoras de un subrogado a la toma de decisiones clínicas diarias (bedside) exige suma cautela para evitar sobretratamientos ineficaces y altas toxicidades[42].

Innovaciones metodológicas y biomarcadores dinámicos

Para subsanar las limitaciones anteriores, la investigación oncológica actual está priorizando innovaciones fundamentales en el diseño estadístico y analítico de los estudios clínicos:

- Nuevas métricas compuestas: En fases tardías, se ha validado un nuevo desenlace compuesto denominado mDoR-ORR, el cual cuantifica la durabilidad clínica multiplicando la mediana de duración de la respuesta (mDoR) por la ORR[44]. En estudios de primera línea combinando ICIs y quimioterapia, el mDoR-ORR ha demostrado ser un predictor sustancialmente superior para estimar la OS mediana, mitigando la fuerte tendencia que tiene la PFS convencional a sobreestimar el verdadero beneficio en supervivencia a largo plazo[44].
- Integración del ctDNA en diseños adaptativos: En estudios tempranos de búsqueda de dosis (Fases I/II), el ADN tumoral circulante (ctDNA) está transformando la evaluación de la eficacia[45]. Modelos bayesianos innovadores como el BMI-EffTox y el BMI-WagesTait integran lecturas sucesivas de ctDNA como un indicador temprano y dinámico de "falta de respuesta"[45]. Esto permite rápidas decisiones de escalada de dosis o suspensión del fármaco, evitando la prolongada latencia radiológica convencional de 12 semanas[45]. En consecuencia, se reduce notablemente la duración del estudio y se minimiza el tiempo que los pacientes pasan expuestos a terapias inactivas[45].
- Modelo de enriquecimiento TARGET-CRM: Frente al complejo reto de reclutar subpoblaciones con alteraciones genómicas infrecuentes para terapias dirigidas, se propuso el diseño adaptativo bayesiano TARGET-CRM[46]. Este permite la inscripción ininterrumpida de los pacientes de la cohorte infrecuente al asignarles un nivel de dosis inmediatamente inferior al evaluado para la cohorte principal en ese instante, erradicando los períodos de lista de espera motivados por la observación de toxicidad limitante[46]. Las simulaciones muestran que TARGET-CRM logra incluir al 90-100% de estos pacientes con alteraciones genómicas infrecuentes manteniendo un rigor de control de toxicidad y una precisión estadística igual o superior al diseño 3+3 y al CRM estándar[46].
- Enfoque de "Estudio Único" (One-Trial Approach): A nivel regulatorio y de diseño final, se promueve la adopción de protocolos con un tamaño de muestra dinámico diseñados para evaluar concurrentemente los desenlaces subrogados para decisiones tempranas y la maduración a largo plazo de la OS[42]. Esto valida la verdadera utilidad del subrogado al tiempo que garantiza el acceso acelerado al fármaco sin descuidar el rigor del beneficio clínico[42].

Conclusiones

- Los diseños tradicionales 3+3 y la búsqueda exclusiva de la dosis máxima tolerada resultan cada vez menos adecuados para terapias de precisión, inmunoterapia y combinaciones oncológicas modernas.
- La optimización de dosis debe orientarse a la dosis biológica óptima, integrando la seguridad, la eficacia, la farmacocinética, la farmacodinámica, los biomarcadores y la tolerabilidad a largo plazo.
- Los diseños bayesianos, BOIN, CRM, TITE, Seamless I/II y los modelos adaptativos permiten tomar decisiones más eficientes y reducen la exposición de los pacientes a dosis ineficaces o tóxicas.

- Los estudios de plataforma, canasta y paraguas son especialmente útiles en medicina de precisión, donde las poblaciones son pequeñas, molecularmente definidas y clínicamente heterogéneas.
- Los desenlaces subrogados como ORR y PFS deben interpretarse con cautela, ya que no siempre predicen beneficios definitivos en supervivencia global, calidad de vida o valor clínico real.
- Biomarcadores dinámicos como el ctDNA y desenlaces compuestos pueden mejorar la evaluación temprana de eficacia y facilitar decisiones adaptativas más rápidas.
- La modernización de los estudios de fase I y II debe considerarse una prioridad ética, metodológica y regulatoria para acelerar el desarrollo de terapias efectivas y seguras en oncología.

Financiación

El presente trabajo no recibió financiación externa

Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de igual manera con el material científico e intelectual, análisis de los datos y redacción del manuscrito.

Conflictos de interés

Leonardo Rojas, Jairo Zuluaga y Andrés F. Cardona han tenido relación como investigadores, subinvestigadores o coordinadores institucionales de múltiples ensayos clínicos de fases I-III con diferentes promotores internacionales.

Uso de herramientas de inteligencia artificial

Los autores declaran que no se ha utilizado ninguna herramienta de inteligencia artificial en la redacción, análisis o revisión de este artículo.

Referencias

1. Cook N, Hansen RA, Siu LL, Razak ARA. Early phase clinical trials to identify optimal dosing and safety. Molecular Oncology. 2015;9(5):997–1007.
2. Li N, Zhou X, Yan D. Phase I clinical trial designs in oncology: A systematic literature review from 2020 to 2022. Journal of Clinical and Translational Science. 2024;8(1).
3. Saxena A, Rubens M, Ramamoorthy V, Zhang Z, Ahmed MA, Mcgranaghan P, et al. A Brief Overview of Adaptive Designs for Phase I Cancer Trials. Cancers. 2022;14(6):1566.
4. Zang Y, Lee JJ. Adaptive clinical trial designs in oncology. Chinese Clinical Oncology. 2014;3(4):49.
5. Barker AD, Sigman CC, Kelloff GJ, Hylton NM, Berry DA, Esserman LJ. I-SPY 2: an adaptive breast cancer trial design in the setting of neoadjuvant chemotherapy. Clin Pharmacol Ther. 2009;86(1):97–100.
6. Kim ES, Herbst RS, Wistuba, II, Lee JJ, Blumenschein GR, Jr., Tsao A, et al. The BATTLE trial: personalizing therapy for lung cancer. Cancer Discov. 2011;1(1):44–53.
7. Spreafico A, Hansen AR, Abdul Razak AR, Bedard PL, Siu LL. The Future of Clinical Trial Design in Oncology. Cancer Discov. 2021;11(4):822–37.
8. Phillips A, Mondal S. Improving early phase oncology clinical trial design: The case for finding the optimal biological dose. Pharmaceutical Statistics. 2023;22(4):739–47.
9. Kitabayashi R, Takeda K, Sato H, Hirakawa A. BOIN-MEM: A Two-Stage Design for Dose OptimizationWith Information Borrowing Across Dose Levels and Stagesin Oncology Phase I/II Trials. Pharmaceutical Statistics. 2025;24(6).
10. Ananthakrishnan R, Lin R, He C, Chen Y, Li D, Lavalley M. An overview of the BOIN design and its current extensions for novel early-phase oncology trials. Contemporary Clinical Trials Communications. 2022;28:100943.
11. Yuan Y, Wu J, Gilbert MR. BOIN: a novel Bayesian design platform to accelerate early phase brain tumor clinical trials. Neuro-Oncology Practice. 2021;8(6):627–38.
12. Yuan Y, Hess KR, Hilsenbeck SG, Gilbert MR. Bayesian Optimal Interval Design: A Simple and Well-Performing Design for Phase I Oncology Trials. Clinical Cancer Research. 2016;22(17):4291–301.
13. Zhou H, Yuan Y, Nie L. Accuracy, Safety, and Reliability of Novel Phase I Trial Designs. Clinical Cancer Research. 2018;24(18):4357–64.
14. Yuan Y, Lin R, Li D, Nie L, Warren EK. Time-to-Event Bayesian Optimal Interval Design to Accelerate Phase I Trials. Clinical Cancer Research. 2018;24(20):4921–30.
15. Yang C, Li Y. An extended Bayesian semi-mechanistic dose-finding design for phase I oncology trials using pharmacokinetic and pharmacodynamic information. Stat Med. 2024;43(4):689–705.
16. Liao JZJ, Asatiani E, Liu Q, Hou K. Three steps toward dose optimization for oncology dose finding. Contemporary Clinical Trials Communications. 2024;40:101329.
17. Gao W, Liu J, Shtylla B, Venkatakrishnan K, Yin D, Shah M, et al. Realizing the promise of Project Optimus: Challenges and emerging opportunities for dose optimization in oncology drug development. CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology. 2024;13(5):691–709.
18. Guo B, Yuan Y. DROID: Dose-Ranging Approach to Optimizing Dose in Oncology Drug Development. Biometrics. 2023;79(4):2907–19.

19. Papachristos A, Patel J, Vasileiou M, Patrinos PG. Dose Optimization in Oncology Drug Development: The Emerging Role of Pharmacogenomics, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics. Cancers. 2023;15(12):3233.
20. Jiang L, Yuan Y. Seamless phaseII/III design: a useful strategy to reduce the sample size for dose optimization. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2023;115(9):1092–8.
21. Yap AT, Bullock J, Chong S, Doyle KM, Hussain A, Kline J, et al. Oncology Combination Drug Development Strategies for Project Optimus. Clinical Cancer Research. 2024;30(23):5237–41.
22. Murphy R, Halford S, Symeonides NS. Project Optimus, an FDA initiative: Considerations for cancer drug development internationally, from an academic perspective. Frontiers in Oncology. 2023;13.
23. Polley M-YC, Cheung YK. Early-Phase Platform Trials: A New Paradigm for Dose Finding and Treatment Screening in the Era of Precision Oncology. JCO Precision Oncology. 2019(3):1–8.
24. Mulier G, Chevret S, Lin R, Biard L. Bayesian Optimal Designs for Multi-Arm Multi-Stage Phase II Randomized Clinical Trials with Multiple Endpoints. Stat Biopharm Res. 2024;16(3):315–25.
25. Lei W, Peng M, Altorki N, Zhou XK. An Improved Bayesian Pick-the-Winner (IBPW) Design for Randomized Phase II Clinical Trials. Statistics in Medicine. 2026;45(1-2).
26. Cabarrou B, Leconte E, Sfumato P, Boher J-M, Filleron T. A stratified adaptive two-stage design with co-primary endpoints for phase II clinical oncology trials. BMC Medical Research Methodology. 2022;22(1).
27. Halabi S, Choi T, Garrett-Mayer E, Schilsky RL, Trippa L. Incorporating data from multiple ongoing trials for Bayesian two-stage phase II single-arm studies. Clin Trials. 2025;22(6):667–75.
28. Xiang M, Ma Y, Li Q. Two-Stage Design Sample Size Determination for Two Doses in Oncology Phase II Trials. The New England Journal of Statistics in Data Science. 2025:253–64.
29. Kelter R, Schnurr A. The Bayesian Group-Sequential Predictive Evidence Value Design for Phase II Clinical Trials with Binary Endpoints. Statistics in Biosciences. 2025;17(2):442–78.
30. Jaki T, Burdon A, Chen X, Mozgunov P, Zheng H, Baird R. Early phase clinical trials in oncology: Realising the potential of seamless designs. European Journal of Cancer. 2023;189:112916.
31. Wages NA, Conaway MR. Phase I/II adaptive design for drug combination oncology trials. Stat Med. 2014;33(12):1990–2003.
32. Iasonos A, O'Quigley J. Dose expansion cohorts in Phase I trials. Stat Biopharm Res. 2016;8(2):161–70.
33. Boonstra PS, Braun TM, Chase EC. A modular framework for early-phase seamless oncology trials. Clin Trials. 2021;18(3):303–13.
34. Qiu Y, Li M. A Bayesian Dynamic Model-Based Adaptive Design for Oncology Dose Optimization in Phase I/II Clinical Trials. Pharmaceutical Statistics. 2025;24(2).
35. Dehbi H-M, O'Quigley J, Iasonos A. Controlled amplification in oncology dose-finding trials. Contemporary Clinical Trials. 2023;125:107021.
36. Chiuzan C, Garrett-Mayer E, Nishimura M. An adaptive dose-finding design based on both safety and immunologic responses in cancer clinical trials. Stat Biopharm Res. 2018;10(3):185–95.
37. Barnett H, Boix O, Kontos D, Jaki T. Joint time-to-event partial order continual reassessment method and Joint time-to-event Bayesian logistic regression model: Statistical designs for dual agent phase I/II dose finding studies with late-onset toxicity and activity outcomes. Statistical Methods in Medical Research. 2026;35(1): 186–204.
38. Ramon-Patino JL, Schmid S, Lau S, Seymour L, Gaudreau P-O, Li JJN, et al. iRECIST and atypical patterns of response to immuno-oncology drugs. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2022;10(6):e004849.
39. Persigehl T, Lennartz S, Schwartz LH. iRECIST: how to do it. Cancer Imaging. 2020;20(1).
40. Park HJ, Kim GH, Kim KW, Lee CW, Yoon S, Chae YK, et al. Comparison of RECIST 1.1 and iRECIST in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers. 2021;13(1):120.
41. Manitz J, D'Angelo SP, Apolo AB, Eggleton SP, Bajars M, Bohnsack O, et al. Comparison of tumor assessments using RECIST 1.1 and irRECIST, and association with overall survival. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2022;10(2):e003302.
42. Mittal A, Kim MS, Dunn S, Wright K, Gyawali B. Frequently asked questions on surrogate endpoints in oncology-opportunities, pitfalls, and the way forward. eClinicalMedicine. 2024;76:102824.
43. Merino M, Kasamon Y, Theoret M, Pazdur R, Kluetz P, Gormley N. Irreconcilable Differences: The Divorce Between Response Rates, Progression-Free Survival, and Overall Survival. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(15):2706–12.
44. Villacampa G, Morgado PC, Navarro V, Viaplana C, Dienstmann R. Comprehensive evaluation of surrogate endpoints to predict overall survival in trials with PD1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy. Cancer Treatment Reviews. 2023;116:102542.
45. Chen X, Mozgunov P, Baird RD, Jaki T. Using circulating tumor DNA as a novel biomarker of efficacy for dose-finding designs in oncology. Statistical Methods in Medical Research. 2025;34(8):1665–83.
46. Ma C, Shulman DS, Al-Sayegh H, Dubois SG, London WB. Targeted-Agent Continual Reassessment Method: A Novel Bayesian Enrichment Design for Phase I Trials of Molecularly Targeted Therapies. JCO Precision Oncology. 2024(8).

MEDICINA

Artículo de revisión

Nuevos diseños de ensayos clínicos que surgen de la medicina de precisión

Novel clinical trial designs emerging from precision medicine

Laura Ospina[1,*], Natalia Sánchez[2,3], Andrés Felipe Cardona[2,3]

[1]Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

[2]Instituto de investigación y educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

[3]Grupo de Investigación GIGA, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC) / Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

Recibido: 19 junio 2026

Aceptado: 22 julio 2026

Publicado: 16 septiembre 2026

***Correspondencia:** Laura Ospina. lospinad@gmail.com

Resumen

La transición desde un paradigma histológico hacia la caracterización genómica del cáncer ha impulsado el desarrollo de los protocolos maestros, diseños tipo canasta, sombrilla y plataforma que permiten evaluar múltiples terapias o subpoblaciones moleculares bajo una infraestructura compartida. Los diseños adaptativos con inferencia bayesiana optimizan la eficiencia estadística mediante aleatorización dinámica y enriquecimiento adaptativo, y han respaldado aprobaciones agnósticas de tejido por parte de la FDA y la EMA, incluyendo pembrolizumab en tumores MSI-H/dMMR y los inhibidores de TRK en tumores con fusiones de NTRK. Su implementación en contextos de ingresos medios, como Colombia, enfrenta barreras estructurales, como el acceso heterogéneo a la secuenciación de nueva generación, marcos regulatorios con tiempos de respuesta subóptimos y la subrepresentación de la diversidad genética latinoamericana en los ensayos globales. La presente revisión analiza los fundamentos metodológicos de estos diseños, sus hitos regulatorios y los retos para su adopción equitativa en Latinoamérica.

Palabras clave: Medicina de precisión. Genómica. Ensayos clínicos adaptativos. Diseños bayesianos. Protocolos maestros (canasta, sombrilla, plataforma).

Med 2026; 48(2): 293-305

https://doi.org/10.56050/RM-48-2-12

www.revistamedicina.net

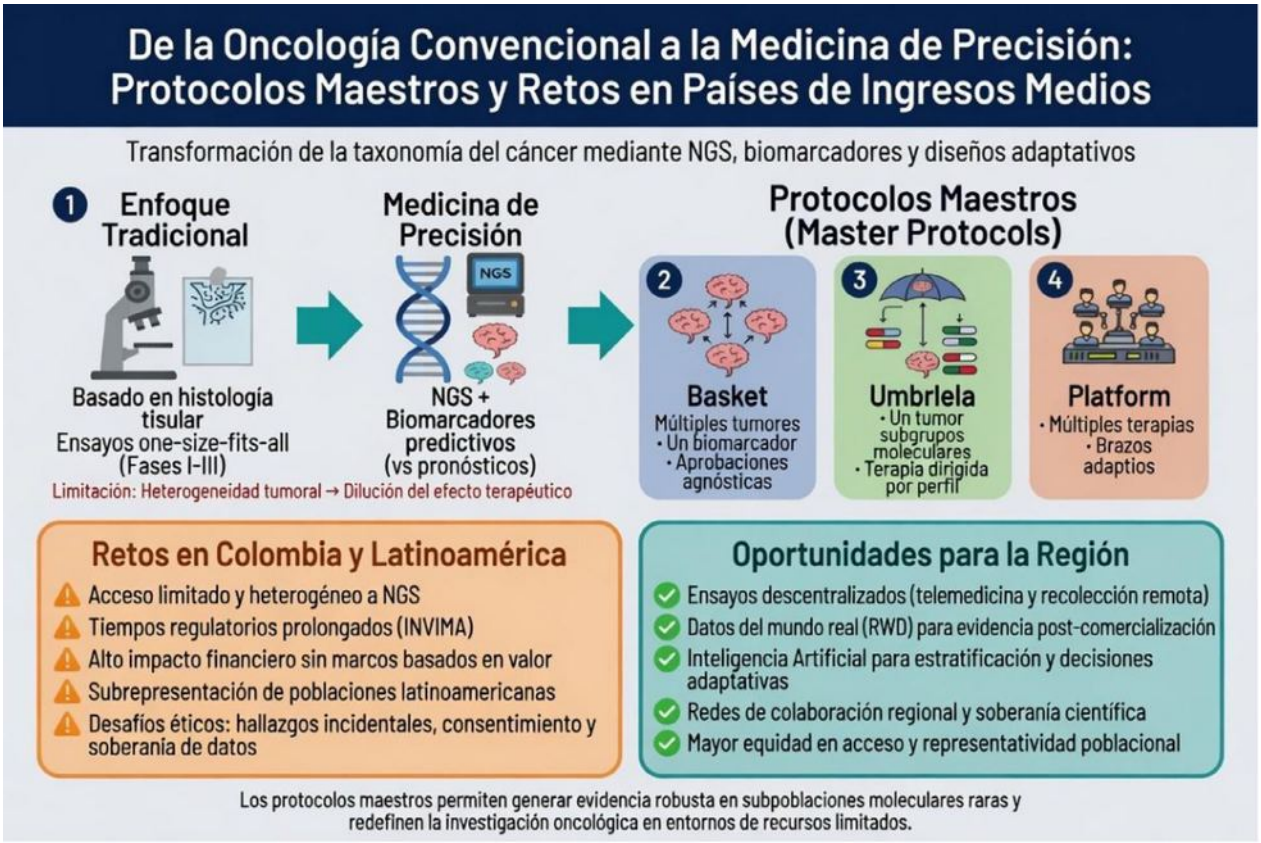
© 2026 Los autores. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia **Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)**. Publicado con index en nombre de Academia Nacional de Medicina de Colombia.

Abstract

The transition from a histological paradigm to genomic characterization of cancer has driven the development of master protocol basket, umbrella, and platform designs that enable the evaluation of multiple therapies or molecular subpopulations within a shared infrastructure. Adaptive designs with Bayesian inference optimize statistical efficiency through dynamic randomization and adaptive enrichment and have supported tissue-agnostic approvals by the FDA and EMA, including pembrolizumab for MSI-H/dMMR tumors and TRK inhibitors for NTRK fusions. Their implementation in middle-income contexts like Colombia faces structural barriers, including heterogeneous access to next-generation sequencing, regulatory frameworks with suboptimal response times, and the underrepresentation of Latin American genetic diversity in global trials. This review analyzes the methodological foundations of these designs, their regulatory milestones, and the challenges to their equitable adoption in Latin America.

Keywords: Precision medicine. Genomic. Adaptive clinical trials. Bayesian designs. Master protocols (basket, umbrella, platform).

Resumen gráfico



Puntos clave

- **Transición hacia la medicina de precisión molecular:** La oncología ha pasado de un modelo basado en la morfología y en ensayos clínicos tradicionales a un enfoque molecular impulsado por la secuenciación de nueva generación (NGS). Esta revela una alta heterogeneidad tumoral (inter- e intratumoral) que diluye el efecto terapéutico en poblaciones no estratificadas y hace insuficientes los diseños de investigación convencionales.
- **Protocolos maestros y nuevos diseños de ensayos clínicos:** En los últimos años han surgido los modelos maestros de ensayos clínicos (diseños tipo canasta, sombrilla o plataforma) que permiten evaluar múltiples terapias o subgrupos moleculares bajo una misma infraestructura compartida. Estos optimizan los recursos, incorporan adaptaciones dinámicas y superan las limitaciones de los ensayos secuenciales tradicionales al centrarse en biomarcadores predictivos en lugar de en la histología.
- **Validación de terapias agnósticas de tejido:** Las aprobaciones regulatorias agnósticas de la inmunoterapia (MSI-H/dMMR) y de los inhibidores de NTRK demostraron que los diseños tipo canasta pueden generar evidencia suficiente para cada subtipo tumoral. Estos hitos consolidan una nueva taxonomía del cáncer basada en las alteraciones moleculares y abren la puerta a las aprobaciones aceleradas.
- **Implicaciones estadísticas y metodológicas:** Los subgrupos pequeños exigen modelos bayesianos jerárquicos (*information borrowing*), asignación aleatoria adaptativa y diseños *seamless* o de enriquecimiento. Aunque mejoran la eficiencia ética y estadística (reduciendo la exposición a tratamientos ineficaces), aumentan la complejidad, el riesgo de falsos positivos por multiplicidad y la dependencia de desenlaces relacionados con la respuesta, en lugar de la supervivencia global.
- **Retos estructurales para países de ingresos medios y bajos:** La implementación enfrenta barreras críticas debido al acceso limitado y heterogéneo a la secuenciación genómica, tiempos regulatorios prolongados, alto impacto financiero sin marcos de reembolso basados en el valor, falta de representatividad de las poblaciones latinoamericanas en los ensayos clínicos y desafíos éticos (hallazgos incidentales, consentimiento ampliado, soberanía de datos).

Introducción

La oncología moderna ha transitado de un enfoque diagnóstico basado en la morfología tisular hacia una caracterización molecular impulsada, en gran medida, por la secuenciación de nueva generación (NGS), que ha evidenciado una alta heterogeneidad tumoral fragmentando entidades previamente homogéneas en múltiples subgrupos moleculares con comportamientos biológicos y respuestas terapéuticas distintas[1-4]. Tradicionalmente, el desarrollo de fármacos se ha basado en ensayos secuenciales (fases I–III) bajo un modelo *one-size-fits-all*, en el que la eficacia se evalúa en poblaciones definidas por el órgano de origen[2]. Sin embargo, este enfoque resulta insuficiente frente al avance de la genómica, especialmente para terapias dirigidas a alteraciones moleculares raras presentes en distintos tumores[3].

La medicina de precisión propone un modelo centrado en el paciente, sustentado en la identificación de alteraciones genómicas y en el uso de biomarcadores predictivos para guiar la selección terapéutica, a diferencia de los biomarcadores pronósticos, que únicamente informan sobre la evolución de la enfermedad[7,8]. Este cambio ha impulsado el desarrollo de los protocolos maestros (*master protocols*), que incluyen diseños tipo canasta, sombrilla y plataforma[9], y permiten evaluar múltiples terapias o subgrupos dentro de una misma infraestructura, optimizando recursos e incorporando adaptaciones dinámicas según la evidencia emergente[10]. No obstante, estos diseños plantean desafíos relevantes como la complejidad estadística, la interpretación en subgrupos pequeños y la equidad en el acceso a tecnologías moleculares[11]. Esta revisión analiza sus fundamentos metodológicos, su impacto en las terapias agnósticas y los retos para su implementación en países de ingresos medios.

Fundamentos metodológicos de la medicina de precisión

La transición hacia la medicina de precisión implica un cambio en la forma en que se evalúa la eficacia terapéutica. Históricamente, los ensayos clínicos

asumen que los pacientes con el mismo diagnóstico histológico responderán de manera similar a un tratamiento estándar; sin embargo, la evidencia genómica ha demostrado que esta homogeneidad es solo aparente y no refleja la complejidad molecular que determina la evolución de la enfermedad[1,2]. Como se ilustra en la **Figura 1**, esta heterogeneidad se manifiesta en múltiples niveles. Por un lado, existe variabilidad entre participantes con el mismo diagnóstico; por otro, a nivel intratumoral, coexisten múltiples clones celulares con perfiles genéticos divergentes dentro de un mismo tumor[3]. Esta diversidad biológica desafía los supuestos de los ensayos clínicos convencionales. En particular, la presencia de subpoblaciones definidas por mutaciones específicas puede conducir a una dilución del efecto terapéutico, en la que una intervención altamente eficaz en un subgrupo se traduce en un beneficio modesto cuando se evalúa en una población no estratificada[5]. Como consecuencia, la aleatorización clásica pierde potencia estadística y dificulta la detección de señales reales de eficacia[4]. Por lo anterior, la caracterización genómica ha permitido una reclasificación del cáncer que trasciende el órgano de origen, impulsando la transición de un enfoque histológico a uno centrado en alteraciones moleculares específicas[1,3].

En este contexto, los biomarcadores adquieren un papel central. Por un lado, los biomarcadores pronósticos informan sobre la evolución natural de la enfermedad, como la supervivencia o el riesgo de recurrencia, independientemente del tratamiento; por ejemplo, las mutaciones en TP53 suelen asociarse con una mayor agresividad tumoral[8]. En contraste, los biomarcadores predictivos permiten anticipar la respuesta a una terapia específica, como las fusiones en NTRK, que predicen la sensibilidad a inhibidores selectivos como larotrectinib[13-25].

En los diseños contemporáneos, los biomarcadores predictivos dejan de ser variables exploratorias y se convierten en criterios de inclusión, transformando los ensayos en evaluaciones dirigidas en las que el fármaco y el biomarcador se analizan conjuntamente[8]. La inmunoterapia introduce complejidad adicional al paradigma de precisión, dado que sus respuestas tardías y patrones atípicos, como la pseudoprogresión, desafían los desenlaces convencionales, lo que impulsa criterios específicos como iRECIST[26-28]. Biomarcadores como PD-L1, TMB-high

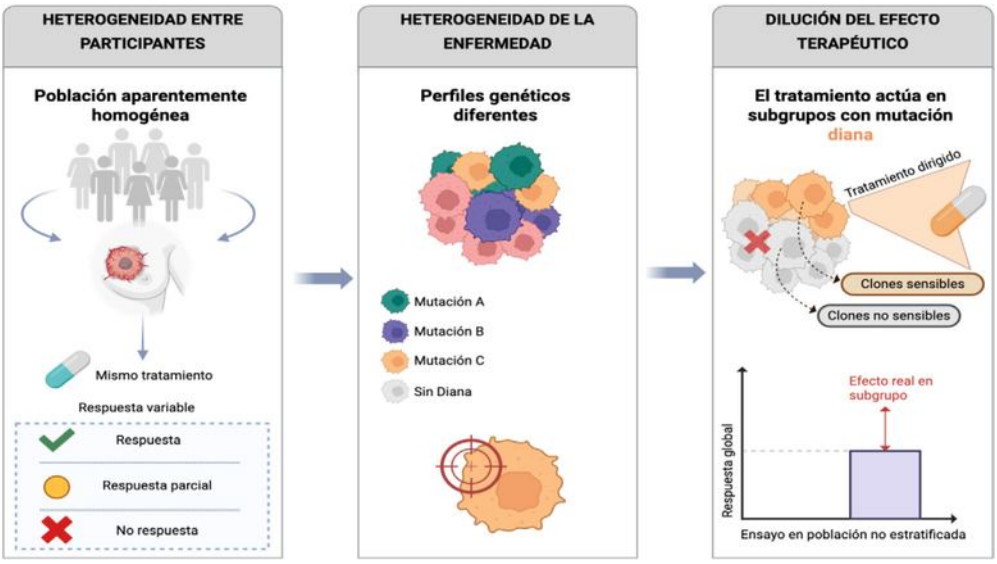


Figura 1. Heterogeneidad tumoral y dilución del efecto terapéutico. La heterogeneidad entre pacientes y dentro del tumor genera subpoblaciones con distinta sensibilidad terapéutica, de modo que el beneficio real en subgrupos específicos puede diluirse en análisis de poblaciones no estratificadas.

y dMMR/MSI-high han emergido como predictores de respuesta, aunque su validez predictiva varía según el contexto tumoral[29]. En conjunto, estos avances han consolidado la necesidad de diseños de investigación más flexibles, capaces de evaluar terapias en subpoblaciones definidas y en múltiples contextos clínicos bajo un mismo marco.

Nuevos diseños derivados de la medicina de precisión

La fragmentación molecular de las enfermedades ha impulsado el desarrollo de los denominados protocolos maestros (*master protocols*), definidos como marcos de investigación que permiten evaluar múltiples terapias, poblaciones o ambas de manera simultánea bajo una infraestructura compartida[9]. Este enfoque mejora la eficiencia al reducir la duplicación de esfuerzos, optimizar el tamizaje genómico y facilitar la comparación entre subestudios[10]. Como se ilustra en la **Figura 2**, actualmente se observa una transición de los ensayos clínicos tradicionales, con poblaciones no seleccionadas y una única intervención, hacia la medicina de precisión basada en biomarcadores.

Ensayos tipo canasta *(basket)*

Los ensayos tipo canasta evalúan la eficacia de terapias dirigidas contra una alteración molecular específica en pacientes con distintos tipos tumorales, convirtiendo el biomarcador en la unidad principal de análisis, independientemente del órgano de origen[2,12]. Aunque la dependencia oncogénica de una mutación puede ser independiente del tejido, el microambiente tumoral puede modular la respuesta, por lo que suelen organizarse en cohortes por localización[13].

Ensayos tipo sombrilla *(umbrella)*

Los ensayos tipo sombrilla se centran en un único tipo de tumor, subdividiéndolo en cohortes según sus características moleculares, con asignación terapéutica dirigida al perfil genómico de cada subgrupo[15]. Pueden incluir brazos para pacientes sin biomarcadores accionables, lo que amplía su cobertura clínica.

Ensayos tipo plataforma *(platform)*

Los ensayos de plataforma evalúan múltiples terapias de forma simultánea o secuencial dentro de una

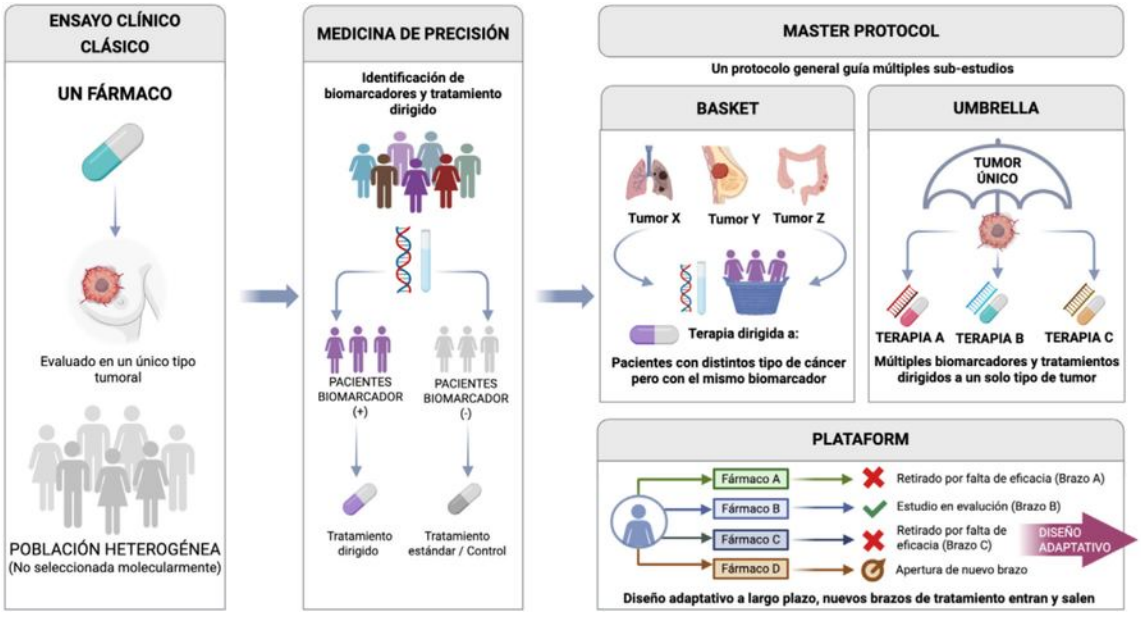


Figura 2. Evolución de los ensayos clínicos en oncología. Transición de ensayos tradicionales a medicina de precisión basada en biomarcadores, incluyendo diseños tipo canasta, sombrilla y plataforma.

Tabla 1. Comparación de los principales diseños innovadores de ensayos clínicos en oncología de precisión: canasta, sombrilla y plataforma.

Característica	Ensayo tipo canasta	Ensayo tipo sombrilla	Ensayo plataforma
Estructura del diseño	Múltiples tumores con un mismo biomarcador	Un tumor con múltiples subgrupos moleculares	Una enfermedad dentro de una plataforma adaptativa
Asignación terapéutica	Terapia dirigida al biomarcador	Terapia según perfil molecular	Múltiples terapias; brazos adaptativos
Propósito	Evaluar eficacia independiente del tejido	Identificar terapia óptima por subgrupo	Evaluación continua y adaptativa de múltiples terapias
Ventaja	Estudio de alteraciones raras	Estratificación dentro de un tumor	Uso de control compartido y adaptación
Limitación	Heterogeneidad entre tumores	Subgrupos pequeños	Alta complejidad estadística
Estrategia estadística	Modelos bayesianos con information borrowing	Análisis por subgrupos	Diseños adaptativos con análisis interinos

misma enfermedad, con brazos que pueden añadirse o eliminarse según la evidencia acumulada[9]. Su ventaja más relevante es el uso de un grupo de control compartido, lo que reduce la exposición innecesaria a placebo y mejora la eficiencia estadística y ética del estudio.

Diseños adaptativos

A diferencia de la aleatorización fija tradicional, en la que las probabilidades de asignación permanecen constantes, la aleatorización adaptativa basada en modelos bayesianos (*response-adaptive randomization*) permite modificar dinámicamente la probabilidad de asignación a cada brazo en función de la evidencia acumulada[16]. Como se ilustra en la **Figura 3**, la asignación adaptativa bayesiana, a medida que se acumula evidencia, favorece el brazo más eficaz y reduce o detiene el menos beneficioso, permitiendo decisiones tempranas de éxito o futilidad.

Este enfoque se fundamenta en la actualización continua de probabilidades a posteriori, que estiman la eficacia relativa de las intervenciones conforme se generan datos, lo que favorece la asignación de pacientes a los tratamientos con mejor desempeño preliminar. Además de mejorar la eficiencia estadística, este diseño aporta ventajas éticas al reducir la exposición a terapias ineficaces o potencialmente tóxicas, sin comprometer la validez inferencial del ensayo[30]. No obstante, su implementación plantea desafíos metodológicos, entre ellos posibles sesgos asociados a tendencias temporales y una mayor complejidad en la inferencia estadística, lo que ha limitado su uso en ensayos confirmatorios de fase III[30].

Estos principios de aprendizaje continuo y de toma de decisiones en tiempo real también se extienden a diseños estructurales más complejos en los ensayos adaptativos. Los diseños *seamless* integran lo que tradicionalmente se considera dos fases separadas del desarrollo clínico (la fase II exploratoria y la fase III confirmatoria) en un único protocolo operativo ininterrumpido[9]. Esta metodología permite una transición fluida en la que los datos obtenidos en la etapa inicial de búsqueda de dosis o de eficacia temprana se combinan con los de la etapa final de validación. Al eliminar las pausas administrativas y temporales entre fases, se acelera drásticamente el tiempo de desarrollo del fármaco y se optimiza el uso de recursos, lo que permite que una terapia prometedora alcance la aprobación regulatoria en un tiempo significativamente menor[31].

En este mismo contexto, el enriquecimiento adaptativo permite refinar los criterios de elegibilidad

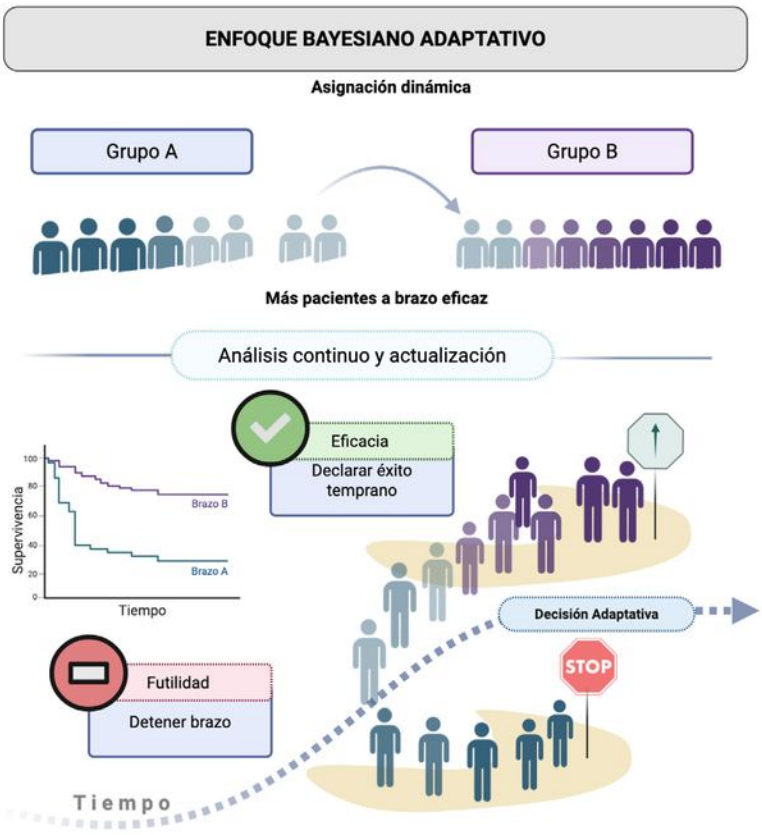


Figura 3. Toma de decisiones adaptativa basada en inferencia bayesiana en protocolos maestros. A medida que se acumula evidencia durante el ensayo, la probabilidad de asignación se ajusta progresivamente, favoreciendo el brazo con mejor desempeño preliminar (Grupo B) y reduciendo la asignación al grupo con menor beneficio observado (Grupo A).

durante el ensayo con base en análisis interinos[32]. Si la evidencia preliminar indica que el beneficio terapéutico se concentra en un subgrupo específico definido por un biomarcador, el protocolo puede ajustarse para restringir el reclutamiento a dicha población. Este enfoque incrementa la potencia estadística al centrarse en los verdaderos respondedores y reduce la exposición innecesaria de pacientes sin beneficio esperado a los riesgos del tratamiento[17,32].

Aprobaciones para tumores con histología agnóstica

Pembrolizumab en MSI-H/dMMR

El primer precedente de este cambio ocurrió en 2017, cuando la FDA otorgó la aprobación acelerada de pembrolizumab para tumores sólidos irresecables o metastásicos con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) o deficiencia en la reparación de apareamientos erróneos (dMMR). Esta decisión no se basó en un único ensayo fase III convencional, sino en un análisis agrupado de 149 pacientes provenientes de múltiples cohortes de la serie KEYNOTE, que incluían 15 tipos tumorales[18]. Desde una perspectiva metodológica, este hito validó el diseño tipo canasta, al demostrar que la integración de cohortes histológicamente diversas bajo un biomarcador común puede generar evidencia suficiente para sustentar una aprobación agnóstica[3].

Larotrectinib y entrectinib: La validación de las fusiones de NTRK

Si bien el caso de pembrolizumab se basó en una firma de inestabilidad genómica, las aprobaciones

de los inhibidores de TRK consolidaron el uso de protocolos maestros como vía para el desarrollo de terapias dirigidas contra alteraciones raras de los receptores tirosina. La aprobación de larotrectinib se fundamentó en un análisis integrado de tres estudios con diseño tipo canasta (incluyendo cohortes adultas y pediátricas), que demostró una tasa de respuesta objetiva (ORR) del 75% en 55 pacientes con 17 tipos tumorales, lo que evidenció la consistencia del beneficio clínico a través de múltiples histologías[19]. De forma similar, entrectinib fue aprobado a partir de un análisis agrupado de varios ensayos clínicos, con una ORR del 57% en tumores sólidos con fusiones de NTRK[19]. En conjunto, estos casos confirmaron que los protocolos maestros permiten generar evidencia robusta en subpoblaciones moleculares raras, estableciendo las bases para la consolidación de las aprobaciones agnósticas en oncología de precisión[9].

El éxito de estas terapias posiciona los protocolos maestros no solo como herramientas metodológicas, sino también como el fundamento de una nueva taxonomía del cáncer basada en biomarcadores. Estos diseños permiten detectar señales de eficacia en subpoblaciones raras que, bajo enfoques tradicionales, difícilmente alcanzarían la evidencia necesaria para su aprobación. Desde la perspectiva regulatoria, este modelo exige equilibrar la rapidez en el acceso, frecuentemente sustentada en desenlaces sustitutos como la ORR, con la obligación de generar evidencia confirmatoria postcomercialización. La solidez de estas aprobaciones depende, en gran medida, de la calidad del tamizaje molecular y de la capacidad de los sistemas de salud para identificar a los pacientes adecuados en la práctica clínica, un desafío particularmente relevante en entornos con recursos limitados[9,19].

Tabla 2. Hitos regulatorios en oncología agnóstica: biomarcadores, fármacos y diseños de ensayo[34].

Año	Fármaco	Biomarcador	Mecanismo	Agencia	Diseño de ensayo
2017	Pembrolizumab	MSI-H / dMMR	Anti-PD-1; primera aprobación agnóstica de la historia	FDA	Canasta (KEYNOTE- 158)
2018	Larotrectinib	Fusión NTRK	Inhibidor pan-TRK; 75% ORR en 17 tipos tumorales	FDA	Canasta integrado (3 estudios)
2019	Entrectinib	Fusión NTRK	Inhibidor TRK/ROS1/ ALK; 57% ORR en tumores sólidos	FDA	Canasta (análisis agrupado)
2020	Pembrolizumab	TMB-H (≥10 mut/ Mb)	Anti-PD-1; extensión a alta carga mutacional	FDA	Canasta (KEYNOTE-158)
2020	Selpercatinib	Fusión/ mutación RET	Inhibidor selectivo RET; pulmón, tiroides, otros	FDA	Canasta (LIBRETTO-001)
2022	Dostarlimab	dMMR	Anti-PD-1; primera aprobación agnóstica EMA	FDA EMA	Canasta (GARNET)
2023	Dabrafenib + trametinib	BRAF V600E	Inhibición BRAF/ MEK; tumores sólidos pediátricos y adultos	FDA	Canasta (ROAR/NCI-MATCH)
2024	Repotrectinib	Fusión NTRK / ROS1	Inhibidor TRK de nueva generación; activo post-resistencia	FDA	Canasta (TRIDENT-1)

Implicaciones estadísticas y metodológicas

Los ensayos de precisión, particularmente los diseños tipo canasta, estudian alteraciones moleculares de baja frecuencia, lo que implica trabajar con subgrupos pequeños en los que el poder estadístico convencional es insuficiente. Para abordar esta limitación, se emplean modelos jerárquicos bayesianos que permiten compartir información entre cohortes con biomarcadores similares, lo que fortalece las estimaciones sin necesidad de aumentar el tamaño muestral[10,16]. Sin embargo, evaluar múltiples fármacos o biomarcadores simultáneamente incrementa el riesgo de obtener resultados positivos por azar. Este problema de multiplicidad exige estrategias de control estadístico adaptadas, a diferencia de los ensayos tradicionales, que aplican correcciones conservadoras. Los protocolos maestros emplean enfoques más flexibles que buscan equilibrar la detección de señales reales de eficacia con la minimización de falsos positivos, un equilibrio crítico cuando las subpoblaciones son pequeñas y cada paciente cuenta[16,20]. En este contexto, la estadística bayesiana se ha consolidado como el enfoque analítico de referencia. Ya que permite tomar decisiones durante el ensayo en lugar de esperar al final. Como ilustra la **Figura 3**, si un brazo muestra un beneficio temprano, más pacientes se redirigen hacia él; si otro resulta infructuoso, se detiene. Esto no solo optimiza la eficiencia del estudio, sino que también tiene implicaciones éticas directas al reducir la exposición innecesaria a terapias ineficaces[16,17].

Finalmente, dado el tamaño reducido de estas subpoblaciones, la eficacia se evalúa con frecuencia mediante la ORR en lugar de la supervivencia global (OS). Si bien la ORR permite una evaluación temprana y facilita aprobaciones aceleradas, su correlación con un beneficio clínico real varía según el tipo tumoral y el mecanismo de acción[33]. Por lo cual interpretar estas aprobaciones se debe hacer con detenimiento; una ORR alta no siempre se traduce en mayor supervivencia, lo que refuerza la necesidad de estudios confirmatorios postcomercialización.

Retos para la implementación en países de ingresos medios: el caso de Colombia y Latinoamérica

La expansión de la oncología de precisión hacia países de ingresos medios no es simplemente una cuestión de acceso a fármacos costosos, sino también de capacidad estructural para identificar a los pacientes que se beneficiarían de estos fármacos. El primer obstáculo es el acceso a la secuenciación genómica. La NGS, indispensable para el tamizaje molecular a gran escala, permanece heterogénea en su disponibilidad y en la calidad de la interpretación bioinformática en el territorio nacional[21]. Sin una infraestructura diagnóstica estandarizada, identificar alteraciones raras, como las fusiones de NTRK, en la práctica clínica rutinaria es inviable en la mayoría de los centros.

Los diseños adaptativos desafían la rigidez de los marcos normativos tradicionales. El desempeño del INVIMA, con medianas de aprobación de aproximadamente 60 días, evidencia una necesidad de mejora frente a otros países de la región, como Chile, que logra tiempos de respuesta significativamente más cortos[19]. Esta brecha en la celeridad regulatoria sitúa a Colombia en una posición de desventaja competitiva frente a sus pares regionales y dificulta la atracción de investigación clínica de alta complejidad. El impacto financiero es igualmente significativo. Según ACEMI[22], pembrolizumab y nivolumab representaron conjuntamente más de $521 mil millones COP en el último reporte anual. Esta concentración del gasto evidencia que los marcos convencionales de evaluación de tecnologías en salud, como el análisis de costo-efectividad incremental, resultan insuficientes para gestionar la incertidumbre inherente a ensayos con datos inmaduros[11]. Se requieren mecanismos de reembolso condicional y modelos de financiación basados en el valor clínico real[21].

Un reto menos visible, pero igualmente crítico, es la representatividad poblacional. La mayoría de los ensayos de precisión se diseñan y ejecutan en poblaciones de ascendencia europea, lo que genera

incertidumbre sobre la extrapolación de sus resultados a la diversidad genética latinoamericana. Las frecuencias alélicas de alteraciones accionables pueden diferir significativamente, y esta brecha de evidencia rara vez se considera al adoptar una terapia en la región.

Finalmente, existe una desconexión estructural entre las prioridades de la investigación global y la carga de enfermedad a nivel regional. Tumores de alta incidencia en Latinoamérica, como el cáncer gástrico, están sistemáticamente subrepresentados en el portafolio de ensayos de precisión[19]. Iniciativas como el Fondo LACRE representan un paso hacia la soberanía científica, pero su consolidación requiere voluntad política, financiación sostenida y redes de colaboración regional que permitan generar evidencia propia y participar de manera equitativa en la investigación oncológica global.

Consideraciones éticas

La secuenciación genómica masiva que sustenta los protocolos maestros no solo genera datos clínicamente útiles, sino que también produce información no solicitada con implicaciones que trascienden al paciente y al ensayo mismo. Por un lado, la gestión de hallazgos incidentales. A diferencia de los ensayos convencionales, los estudios de precisión generan rutinariamente información sobre variantes genéticas sin relación directa con la indicación estudiada, algunas de las cuales tienen un impacto pronóstico significativo para el paciente o sus familiares. Esto exige protocolos estandarizados de retorno de resultados que incluyan asesoría genética, validación en laboratorios certificados y el acompañamiento de comités multidisciplinarios como los Molecular Tumor Boards[22,23]. Asimismo, el consentimiento informado ampliado representa un reto a tener en cuenta en la validación de estos diseños. Los modelos tradicionales de consentimiento son insuficientes en este contexto. Se han propuesto esquemas por niveles (tiered consent) que permiten al participante definir qué resultados desea conocer y reevaluar esa decisión ante nueva evidencia, preservando el derecho a no saber[23,24]. Igualmente, relevante es el riesgo de *therapeutic misconception,* la tendencia del paciente a percibir el ensayo como un tratamiento personalizado, lo que exige un lenguaje claro que distinga explícitamente el propósito investigativo del terapéutico. Adicionalmente, el uso secundario de datos genómicos debe enmarcarse en mecanismos que permitan una regulación adecuada de su uso. La medicina de precisión depende de grandes repositorios de datos clínico-genómicos, pero en América Latina su integración enfrenta limitaciones serias en infraestructura, gobernanza y regulación[25]. El riesgo concreto es la explotación de recursos biológicos de poblaciones latinoamericanas sin retorno de beneficios locales, un problema de bioética global que requiere marcos regulatorios regionales que garanticen la soberanía de los datos y la distribución equitativa del conocimiento generado.

Finalmente, la equidad en el acceso es quizás el dilema ético más estructural. La concentración de ensayos de precisión en países de altos ingresos no es solo un problema logístico; es una inequidad que determina qué pacientes tienen acceso a terapias experimentales y qué poblaciones quedan fuera de la evidencia que sustenta las decisiones clínicas a nivel global[25,26].

Futuro de los ensayos clínicos en oncología de precisión

Los ensayos descentralizados representan una respuesta directa a una de las principales barreras de los protocolos maestros: la concentración geográfica de los centros de investigación. Mediante la telemedicina, la recolección remota de biomarcadores y las plataformas digitales de seguimiento permiten ampliar la participación de poblaciones alejadas de centros de alta complejidad, con implicaciones directas para la equidad en el acceso y la representatividad de la evidencia generada[25]. Para Colombia y Latinoamérica, su desarrollo no es solo una mejora metodológica, sino una necesidad estructural.

El uso de datos del mundo real (*real-world data*, RWD) ha adquirido un papel complementario

indispensable, especialmente tras aprobaciones aceleradas basadas en ORR. Los registros clínicos estructurados y las historias clínicas electrónicas permiten evaluar la efectividad y la seguridad en condiciones de práctica real, en poblaciones más diversas y durante períodos más prolongados que los ensayos pivotales[25]. En el contexto de subpoblaciones moleculares raras, en las que los ensayos confirmatorios resultan logísticamente difíciles de realizar, el RWD puede ser la única fuente de evidencia postcomercialización disponible.

La inteligencia artificial está transformando múltiples etapas del proceso investigativo, desde la identificación de pacientes elegibles mediante análisis de datos multiómicos hasta la optimización de la estratificación molecular y el apoyo a la toma de decisiones adaptativas en tiempo real. Su integración con los protocolos maestros promete acortar los tiempos de desarrollo, reducir costos y mejorar la precisión en la selección terapéutica[3,6]. Sin embargo, su implementación equitativa exige una infraestructura de datos robusta, un requisito que sigue siendo un desafío en la mayoría de los sistemas de salud latinoamericanos.

En el extremo más ambicioso del paradigma de precisión se encuentran los ensayos N-of-1, en los que un único paciente actúa como su propio control. Su relevancia es particular en mutaciones ultrararas, donde el reclutamiento de cohortes es inviable: mediante inferencia bayesiana y la recolección longitudinal de biomarcadores, la probabilidad de respuesta se actualiza de forma continua, lo que permite tomar decisiones terapéuticas verdaderamente individualizadas[7]. Aunque casos individuales pueden agregarse posteriormente a metaanálisis para generar evidencia poblacional, su implementación enfrenta obstáculos regulatorios, de estandarización y de costos que los hacen actualmente poco sostenibles en entornos con recursos limitados[7,25].

Conclusión

Los protocolos maestros y los diseños adaptativos representan una transformación estructural en la evaluación de terapias oncológicas, lo que permite generar evidencia robusta en subpoblaciones moleculares en las que los ensayos tradicionales resultan ineficientes o inviables. Su consolidación, respaldada por aprobaciones agnósticas de tejido y por el avance de la estadística bayesiana, redefine la taxonomía del cáncer y plantea nuevas exigencias metodológicas, regulatorias y éticas. Para Colombia y Latinoamérica, este cambio de paradigma no es una tendencia distante: es una oportunidad concreta que requiere inversión en infraestructura diagnóstica, adaptación regulatoria ágil y marcos de financiación basados en el valor y la soberanía científica. Aprovecharla dependerá de la capacidad de la región para construir redes de investigación propias que respondan a su diversidad genética y a su carga de enfermedad, y para participar en la generación, no solo en el consumo de la evidencia que define el futuro de la oncología de precisión.

Financiación

El presente trabajo no recibió financiación externa

Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de forma equitativa en la búsqueda y análisis del material científico, así como en la redacción del manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

1. Nikanjam M, Kato S, Allen T, Sicklick JK, Kurzrock R. Novel clinical trial designs emerging from the molecular reclassification of cancer. CA Cancer J Clin. 2025 May-Jun;75(3):243-267. Disponible en: https://doi.org/10.3322/caac.21880.
2. Janiaud P, Serghiou S, Ioannidis JPA. New clinical trial designs in the era of precision medicine: An overview of definitions, strengths, weaknesses, and current use in oncology. Cancer Treat Rev. 2019 Feb;73:20-30. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.12.003.
3. Duan XP, Qin BD, Jiao XD, Liu K, Wang Z, Zang YS. New clinical trial design in precision medicine: discovery, development and direction. Signal Transduct Target Ther. 2024 Mar 4;9(1):57. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41392-024-01760-0.
4. Song IW, Vo HH, Chen YS, Baysal MA, Kahle M, Johnson A, Tsimberidou AM. Precision Oncology: Evolving Clinical

Trials across Tumor Types. Cancers (Basel). 2023 Mar 25;15(7):1967. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers15071967.

5. Guo B, Zhang R. Statistical Methods for Clinical Trial Designs in the New Era of Cancer Treatment. Biostat Biom Open Access J. 2018 Feb;5(3):555665. Epub 2018 Feb 28.
6. Fountzilas E, Tsimberidou AM, Vo HH, Kurzrock R. Clinical trial design in the era of precision medicine. Genome Med. 2022 Aug 31;14(1):101. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13073-022-01102-1.
7. Gouda MA, Buschhorn L, Schneeweiss A, Wahida A, Subbiah V. N-of-1 Trials in Cancer Drug Development. Cancer Discov. 2023 Jun 2;13(6):1301-1309. Disponible en: https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-1377.
8. Hu C, Dignam JJ. Biomarker-Driven Oncology Clinical Trials: Key Design Elements, Types, Features, and Practical Considerations. JCO Precis Oncol. 2019 Oct 24;3:PO.19.00086. Disponible en: https://doi.org/10.1200/PO.19.00086.
9. Woodcock J, LaVange LM. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. N Engl J Med. 2017 Jul 6;377(1):62-70. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMra1510062.
10. Park JJH, Siden E, Zoratti MJ, Dron L, Harari O, Singer J, Lester RT, Thorlund K, Mills EJ. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols. Trials. 2019 Sep 18;20(1):572. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13063-019-3664-1.
11. Tarride JE, et al. Platform, Basket, and Umbrella Trial Designs: Issues Around Health Technology Assessment of Novel Therapeutics. Can J Health Technol. 2022;2(5).
12. Simon R. Genomic Alteration-Driven Clinical Trial Designs in Oncology. Ann Intern Med. 2016 Aug 16;165(4):270-8. Disponible en: https://doi.org/10.7326/M15-2413.
13. Moore DC, Guinigundo AS. Biomarker-Driven Oncology Clinical Trials: Novel Designs in the Era of Precision Medicine. J Adv Pract Oncol. 2023 Apr;14(Suppl 1):9-13. Disponible en: https://doi.org/10.6004/jadpro.2023.14.3.16.
14. Garralda E, Dienstmann R, Piris-Giménez A, Braña I, Rodon J, Tabernero J. New clinical trial designs in the era of precision medicine. Mol Oncol. 2019;13:549-557. Disponible en: https://doi.org/10.1002/1878-0261.12465.
15. Ouma LO, Wason JMS, Zheng H, Wilson N, Grayling M. Design and analysis of umbrella trials: Where do we stand? Front Med (Lausanne). 2022 Oct 12;9:1037439. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1037439.
16. Kaizer AM, Belli HM, Ma Z, Nicklawsky AG, Roberts SC, Wild J, Wogu AF, Xiao M, Sabo RT. Recent innovations in adaptive trial designs: A review of design opportunities in translational research. J Clin Transl Sci. 2023 Apr 28;7(1):e125. Disponible en: https://doi.org/10.1017/cts.2023.537.
17. Ha H, Lee HY, Kim JH, Kim DY, An HJ, Bae S, Park HS, Kang JH. Precision Oncology Clinical Trials: A Systematic Review of Phase II Clinical Trials with Biomarker-Driven, Adaptive Design. Cancer Res Treat. 2024 Oct;56(4):991-1013. Disponible en: https://doi.org/10.4143/crt.2024.128. Epub 2024 May 7.
18. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2019 Jul 1;25(13):3753-3758. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-4070. Epub 2019 Feb 20.
19. Garzón-Dangond JM, Arrieta O, Mandó P, Corrales L, Martín C, Waisberg F, Franco S, Rojas L, Zuluaga J, Mantilla W, Cordeiro de Lima VC, Sánchez N, Gutiérrez-Babativa L, de Las Salas B, Barrios C, Cardona AF. Challenges and Opportunities for Cancer Clinical Trials Development in Latin America. JCO Glob Oncol. 2025 Dec;11:e2500383. Disponible en: https://doi.org/10.1200/GO-25-00383.
20. Polley MC, Korn EL, Freidlin B. Phase III Precision Medicine Clinical Trial Designs That Integrate Treatment and Biomarker Evaluation. JCO Precis Oncol. 2019 Oct 24;3:PO.18.00416. Disponible en: https://doi.org/10.1200/PO.18.00416.
21. Vargas C, Sotelo C, Chamorro DF, Pino LE, Archila P, Sua LF, et al. Perspectiva oncológica de la medicina de precisión y su implementación en pacientes pediátricos y adultos con genes de fusión NTRK: una visión para Colombia. Medicina. 2022;44(2):190–212. Disponible en: https://doi.org/10.56050/01205498.1679.
22. Asociación Colombiana de Empresas de Medicina Integral (ACEMI). Evolución del gasto en medicamentos en Colombia 2021-2024. Boletín Salud en Cifras. 2025 Jun;(06).
23. Schaare D, Ward LD, Boccuto L. Incidental Findings in Study Participants: What Is the Researcher's Obligation? Genes (Basel). 2022 Sep 22;13(10):1702. Disponible en: https://doi.org/10.3390/genes13101702.
24. Yim J, Park KS, Seo EJ. Global Perspectives on Managing Incidental and Secondary Findings in Genomic Testing: A Comprehensive Review of Policies, Implementation Challenges, and Stakeholder Perspectives. Ann Lab Med. 2026 Jan 1;46(1):16-31. Disponible en: https://doi.org/10.3343/alm.2025.0134.
25. Werutsky G, Barrios CH, Cardona AF, Albergaria A, Valencia A, Ferreira CG, Rolfo C, de Azambuja E, Rabinovich GA, Sposetti G, Arrieta O, Dienstmann R, Rebelatto TF, Denninghoff V, Aran V, Cazap E. Perspectives on emerging technologies, personalised medicine, and clinical research for cancer control in Latin America and the Caribbean. Lancet Oncol. 2021 Nov;22(11):e488-e500. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00523-4.
26. Master protocols in low- and middle-income countries: a review of current use, limitations and opportunities for precision medicine. BMJ Glob Health. 2025 Jul 25;10(7):e018561. Disponible en: https://doi.org/10.1136/bmjgh-2024-018561.
27. Jia W, Gao Q, Han A, Zhu H, Yu J. The potential mechanism, recognition and clinical significance of tumor pseudoprogression after immunotherapy. Cancer Biol Med. 2019 Nov;16(4):655-670. Disponible en: https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0144.
28. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, Lin NU, Litière S, Dancey J, Chen A, Hodi FS, Therasse P, Hoekstra OS, Shankar LK, Wolchok JD, Ballinger M, Caramella C, de Vries EGE; RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol.

2017 Mar;18(3):e143-e152. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30074-8.

29. Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy. Science. 2020 Jan 31;367(6477):eaax0182. Disponible en: https://doi.org/10.1126/science.aax0182.
30. Berry DA. Adaptive Bayesian Clinical Trials: The Past, Present, and Future of Clinical Research. J Clin Med. 2025 Jul 25;14(15):5267. Disponible en: https://doi.org/10.3390/jcm14155267.
31. Yang J, Li G, Yang D, Wu J, Wang J, Gao X, Liu P. Seamless phase 2/3 design for trials with multiple co-primary endpoints using Bayesian predictive power. BMC Med Res Methodol. 2024 Jan 17;24(1):12. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12874-024-02144-2.
32. Tu Y, Renfro LA. Latest Developments in "Adaptive Enrichment" Clinical Trial Designs in Oncology. Ther Innov Regul Sci. 2024 Nov;58(6):1201-1213. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s43441-024-00698-3.
33. Chu G, Zhu X, Wu J, Tang Y, Luu J, He C, Huang SP, Liu L, Hsieh HJ. Assessing Correlation between Surrogate Endpoints and Overall Survival for Oncology Clinical Trials. Clin Pharmacol Ther. 2025 Jun;117(6):1706-1717. Disponible en: https://doi.org/10.1002/cpt.3613.
34. U.S. Food and Drug Administration. Oncology (Cancer) / Hematologic Malignancies Approval Notifications [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2026 [citado 2026 abr 1]. Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/oncology-cancerhematologic-malignancies-approval-notifications

MEDICINA

Artículo de revisión

Medidas de resultados reportados por el paciente (PROMs) en estudios clínicos: revisión de la literatura

Patient-reported outcome measures (PROMs) in clinical studies: a literature review

Sandra Leguizamón[1,*], María Paula Montenegro[2], Liliana Gutiérrez-Babativa[3], Tomas Romero[4], Alejandro González-Motta[2]

[1]Unidad Funcional Clínica de Tumores del tórax, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo, Bogotá, Colombia

[2]Unidad Funcional Asistencial de Radioterapia, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo, Bogotá, Colombia

[3]Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo, Bogotá, Colombia

[4]Anestesía Medicina Crítica, Chief Quality Officer Institute for Healthcare Improvement

Recibido: 19 junio 2026

Aceptado: 22 julio 2026

Publicado: 16 septiembre 2026

***Correspondencia:** Sandra Leguizamón. sleguizamon@fctic.org

Resumen

Introducción: La incorporación de la perspectiva del paciente en la evaluación de las intervenciones médicas ha cobrado relevancia creciente. Las medidas de resultados reportados por el paciente (PROMs) capturan de forma directa y estandarizada la experiencia del paciente sobre su salud, sin mediación clínica, constituyendo un componente fundamental en el diseño e interpretación de ensayos clínicos modernos.

Objetivo: Describir qué son las PROMs, cómo se clasifican, seleccionan e implementan en estudios clínicos, y sintetizar la evidencia disponible sobre su uso en distintas áreas terapéuticas, incluyendo sus desafíos metodológicos y las mejores prácticas de reporte.

Métodos: Revisión narrativa de la literatura metodológica, de guías regulatorias (FDA, EMA) y de extensiones CONSORT-PRO y SPIRIT-PRO, complementada con ejemplos seleccionados de ensayos clínicos en oncología, cardiología y reumatología que ilustran el uso de PROMs como desenlace primario o secundario preespecificado.

Resultados: Las PROMs son instrumentos psicométricos con evidencia de validez, confiabilidad y capacidad de respuesta al cambio. Se clasifican en genéricos (SF-36, EQ-5D-5L, PROMIS) y específicos por enfermedad (EORTC QLQ-C30, KCCQ, HAQ-DI, WOMAC). Su implementación requiere una selección basada en la pregunta

Med 2026; 48(2): 306-319

https://doi.org/10.56050/RM-48-2-13

www.revistamedicina.net

© 2026 Los autores. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia **Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)**. Publicado con index en nombre de Academia Nacional de Medicina de Colombia.

clínica, la población y las propiedades del instrumento. Los principales desafíos incluyen el manejo de los datos faltantes, la multiplicidad, la definición de la diferencia mínima clínicamente importante (MCID) y la estandarización del reporte. Ejemplos en DAPA-HP (cardiología), KEYNOTE-189 (oncología) y ensayos en artritis reumatoide muestran que las PROMs detectan beneficios no captados por los desenlaces objetivos y aportan evidencia en horizontes temporales clínicamente relevantes.

Conclusiones: Las PROMs no son sustitutas de los desenlaces clínicos objetivos, sino complementos esenciales. Su valor depende de que el instrumento sea adecuado, la recolección sea sistemática y el análisis e interpretación estén preespecificados y sean clínicamente significativos.

Palabras clave: Medidas de resultados reportados por el paciente. Calidad de vida relacionada con la salud. Ensayos clínicos.

Abstract

Introduction: Incorporating the patient's perspective into the evaluation of medical interventions has become increasingly relevant. Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) directly and systematically capture the patient's experience of their health without clinical mediation, constituting a fundamental component in the design and interpretation of modern clinical trials.

Objective: To describe what PROMs are, how they are classified, selected, and implemented in clinical trials, and to synthesize the available evidence on their use across therapeutic areas, including methodological challenges and best reporting practices.

Methods: Narrative review of methodological literature, regulatory guidelines (FDA, EMA), and CONSORT-PRO and SPIRIT-PRO extensions, complemented by selected examples of clinical trials in oncology, cardiology, and rheumatology that illustrate the use of PROMs as prespecified primary or secondary endpoints.

Results: PROMs are psychometric instruments with established evidence of validity, reliability, and responsiveness to change. They are classified as generic (SF-36, EQ-5D-5L, PROMIS) or disease-specific (EORTC QLQ-C30, KCCQ, HAQ-DI, WOMAC). Their implementation requires selection based on the clinical question, the target population, and the instrument's psychometric properties. Key methodological challenges include handling missing data, multiplicity, defining the Minimal Clinically Important Difference (MCID), and standardizing reporting. Examples from DAPA-HP (cardiology), KEYNOTE-189 (oncology), and rheumatoid arthritis trials show that PROMs detect therapeutic benefits not captured by objective endpoints and can provide evidence within clinically meaningful time horizons.

Conclusions: PROMs are not substitutes for objective clinical endpoints but essential complements. Their value depends on selecting an appropriate instrument, ensuring systematic data collection, and prespecifying clinically meaningful analytical methods and interpretation thresholds.

Keywords: Patient-reported outcome measures. Health-related quality of life. Clinical trials.

Resumen gráfico



Punto clave	Implicación práctica
Definición	Las PROMs son instrumentos estandarizados que capturan directamente la perspectiva del paciente sobre síntomas, función y calidad de vida, sin interpretación de un clínico.
Finalidad	Complementar los desenlaces clínicos objetivos con información centrada en el paciente, mejorando la evaluación integral de intervenciones en ensayos clínicos.
Tipos de instrumentos	Pueden ser genéricos (SF-36, EQ-5D), específicos por enfermedad (EORTC QLQ-C30, FACT-G) o de dominio único (escala de dolor, fatiga).
Condición metodológica	La selección, recolección, análisis e interpretación deben estar preespecificados en el protocolo antes del inicio del estudio.
Riesgo principal	La pérdida diferencial de datos, el sesgo de respuesta y la falta de estandarización limitan la comparabilidad y la validez de los hallazgos.

Introducción

La evaluación de intervenciones terapéuticas en investigación clínica ha estado históricamente dominada por desenlaces objetivos, como supervivencia, respuesta radiológica y parámetros funcionales o de laboratorio definidos y cuantificados por los investigadores. Sin embargo, existe un reconocimiento creciente de que estos indicadores no siempre reflejan la experiencia del paciente: dos individuos con el mismo período libre de progresión o la misma fracción de eyección pueden diferir radicalmente en cómo perciben su estado de salud, su capacidad funcional y su calidad de vida. Las Medidas de Resultados Reportados por el Paciente (PROMs, por sus siglas en inglés, Patient-Reported Outcome Measures) surgen como una respuesta metodológica a esta limitación, al ofrecer instrumentos estandarizados que capturan directamente la perspectiva del paciente sobre síntomas, función y bienestar, sin intermediación clínica[1,2].

El interés regulatorio y académico en las PROMs ha crecido de manera sostenida. La FDA publicó en 2009 una guía para la industria que establece los estándares de desarrollo, validación y uso de PROMs en estudios que respaldan solicitudes de aprobación, enfatizando la necesidad de instrumentos con evidencia de validez de contenido, de constructo, de confiabilidad y de capacidad de respuesta[3]. La EMA ha emitido directrices complementarias sobre el diseño, el análisis y la interpretación de PROMs en ensayos pivotales[4]. Paralelamente, los grupos CONSORT-PRO y SPIRIT-PRO han desarrollado extensiones específicas para mejorar el reporte de ensayos que incorporan PROMs, dado que los estudios muestran que una proporción significativa de estos ensayos presenta deficiencias críticas en la descripción del instrumento, los momentos de evaluación, el manejo de los datos faltantes y la interpretación clínica de los resultados[5,6].

En la práctica, el uso de PROMs abarca un amplio espectro. En cardiología, el Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) ha emergido como desenlace primario en ensayos de insuficiencia cardíaca, captando beneficios sintomáticos que los desenlaces duros no reflejan de inmediato[1]. En oncología, el EORTC QLQ-C30 y sus módulos específicos por tumor se emplean en la mayoría de los ensayos de fase III para evaluar el impacto en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)[2]. En reumatología, herramientas como el Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) forman parte de criterios compuestos de respuesta y han sido incluidas como desenlaces coprimarios en estudios fundamentales[3,4]. Más recientemente, el desarrollo de plataformas como PROMIS del NIH ha introducido la teoría de respuesta al ítem y el banco de ítems adaptativo informatizado como métodos para reducir la carga para el paciente sin sacrificar la precisión psicométrica[5].

A pesar del crecimiento en su adopción, persisten importantes heterogeneidades metodológicas: en la selección del instrumento, en los momentos de evaluación, el análisis y, sobre todo, en la interpretación y comunicación de los resultados. La ausencia de un umbral de diferencia mínima clínicamente significativa (MCID), la pérdida diferencial de datos en pacientes con enfermedad avanzada y la diversidad de instrumentos con múltiples dominios son desafíos que no siempre se abordan adecuadamente. Por ello, esta revisión sintetiza la evidencia disponible sobre el uso de PROMs en estudios clínicos, describiendo los tipos de instrumentos, los principios de selección e implementación, los principales hallazgos en áreas terapéuticas seleccionadas y las mejores prácticas para su uso como desenlaces válidos e interpretables.

Más que una medición complementaria de la calidad de vida, las PROMs constituyen una forma estructurada de convertir la experiencia del paciente en evidencia clínica. En ensayos clínicos, se permite evaluar si una intervención modifica los síntomas relevantes, la capacidad funcional, el bienestar emocional, la tolerabilidad percibida y la carga del tratamiento. Esta información es especialmente importante cuando dos estrategias tienen una eficacia objetiva similar, cuando el beneficio clínico se expresa en desenlaces tardíos o cuando

la toxicidad no se refleja plenamente en las escalas evaluadas por el investigador. Por ello, las agencias reguladoras recomiendan que los instrumentos de resultados reportados por los pacientes sean seleccionados de acuerdo con el concepto de interés, la población objetivo y el contexto de uso, y que su interpretación esté vinculada a umbrales clínicamente significativos.

Métodos de la revisión narrativa

Métodos de la revisión narrativa. Se realizó una revisión narrativa de la literatura metodológica, regulatoria y clínica sobre PROMs en investigación y en la práctica asistencial. Se priorizaron las guías regulatorias de la FDA y la EMA, así como las extensiones de los reportes CONSORT-PRO y SPIRIT-PRO. Recomendaciones de COSMIN para la selección y validación de instrumentos; estándares SISAQOL/SISAQOL-IMI para el análisis e interpretación de PROs en oncología; revisiones sistemáticas sobre la implementación clínica; y ejemplos seleccionados de ensayos clínicos en oncología, cardiología y reumatología. La búsqueda conceptual incluyó los términos "patient-reported outcomes", "patient-reported outcome measures", "health-related quality of life", "clinical trials", "CONSORT-PRO", "SPIRIT-PRO", "COSMIN", "SISAQOL", "ePRO", "PRO-CTCAE", "KCCQ", "EORTC QLQ-C30", "FACT-G", "EQ-5D-5L", "PROMIS", "HAQ-DI" y "WOMAC". Se incluyeron documentos metodológicos, guías, estudios de validación de instrumentos y ensayos representativos que ilustraran el uso de PROMs como desenlace primario, secundario o exploratorio, o como herramienta de seguridad. La síntesis fue cualitativa y se organizó en los siguientes apartados: marco conceptual, selección de instrumentos, implementación, análisis, aplicaciones terapéuticas y desafíos.

Definición y marco conceptual

Un resultado reportado por el paciente (*patient-reported outcome*, PRO) es cualquier reporte sobre el estado de salud, síntomas, función, bienestar o experiencia relacionada con la enfermedad o el tratamiento que proviene directamente del propio paciente, sin interpretación, modificación ni intermediación por parte de un clínico, cuidador u otro observador. Una medida de resultado reportado por el paciente (*patient-reported outcome measure*, PROM) es un instrumento estandarizado, habitualmente un cuestionario, una escala o un diario validado, utilizado para capturar de forma reproducible ese resultado. Esta distinción es importante: el concepto de interés corresponde a la dimensión que se desea medir, por ejemplo, dolor, fatiga, náusea, disnea, ansiedad, función física, impacto social o carga subjetiva del tratamiento; el PRO es el dato o resultado comunicado directamente por el paciente sobre dicho concepto, y el PROM es la herramienta que permite medirlo. Los PROMs forman parte del grupo más amplio de evaluaciones de resultados clínicos (*clinical outcome assessments*, COAs), junto con los desenlaces reportados por el clínico (*clinician-reported outcomes*, ClinRO), por observadores (*observer-reported outcomes*, ObsRO) y por pruebas de desempeño (*performance outcomes*, PerfO). A diferencia de ClinRO, ObsRO y PerfO, los PROMs son el método de elección cuando el concepto de interés solo puede conocerse de manera válida desde la perspectiva del paciente, como ocurre con la intensidad del dolor, la fatiga, la disnea percibida, el bienestar emocional, la interferencia funcional o la carga subjetiva del tratamiento[6–8].

La jerarquía psicométrica de un instrumento PROM requiere evidencia de:

- Validez de contenido, que implica que los ítems representan adecuadamente el constructo desde la perspectiva del paciente.
- Validez de constructo, que incluye la estructura factorial interna y la relación con medidas externas.
- Confiabilidad test-retest y consistencia interna.
- Capacidad de respuesta al cambio, que permite detectar modificaciones clínicamente relevantes a lo largo del tiempo[7,9,10]. La ausencia de cualquiera de estos atributos compromete la interpretabilidad de los resultados del ensayo.

Clasificación de instrumentos

Los instrumentos PROM pueden clasificarse según su alcance en genéricos o específicos:

Genéricos: Se aplican de manera generalizada a diversas poblaciones de pacientes, afecciones y tratamientos, lo que permite comparar distintos entornos. Entre los ejemplos se incluyen el SF-12, el SF-36 y la medida de salud global para adultos de PROMIS. Los instrumentos genéricos miden dominios de salud transversales a múltiples enfermedades y permiten comparaciones poblacionales y análisis de costo-utilidad, pero pueden carecer de sensibilidad ante cambios relevantes en condiciones específicas[11].

Específicos: Los instrumentos específicos por enfermedad se dirigen a grupos de pacientes o afecciones concretas, y recogen aspectos de la salud relevantes para enfermedades o procedimientos específicos[12]. Algunos ejemplos son el Oxford Knee Score, el EORTC QLQ-C30 en oncología, el KCCQ en insuficiencia cardíaca o el HAQ-DI en artritis reumatoide. Capturan con mayor precisión los síntomas y limitaciones relevantes para esa condición, a expensas de una menor comparabilidad[9,13]. La combinación de un instrumento genérico y uno específico es frecuente en ensayos que buscan tanto la relevancia clínica contextual como la comparabilidad con otras condiciones. En la **Tabla 1** se presentan los principales instrumentos PROMs utilizados en ensayos clínicos.

Aplicaciones clínicas

Los PROM se utilizan con múltiples fines, tanto en investigación como en la práctica clínica[12]:

- Investigación: Desarrollados originalmente para ensayos clínicos con el fin de evaluar la eficacia de los tratamientos.
- Atención clínica: Detección y seguimiento de afecciones (por ejemplo, síntomas de depresión), seguimiento del progreso del paciente durante el tratamiento y promoción de una atención centrada en el paciente.

Tabla 1. Instrumentos PROMs frecuentes en ensayos clínicos y sus dominios principales.

Instrumento	Tipo	Dominios principales	Uso frecuente
EORTC QLQ-C30	Específico oncología	Función física, emocional, social, síntomas, estado global	Estándar en ensayos oncológicos: CVRS como desenlace primario o secundario.
FACT-G/FACT-específicos	Específico oncología	Bienestar físico, social, emocional, funcional	Cáncer de pulmón, mama, próstata, hematológicos.
EQ-5D-5L	Genérico	Movilidad, autocuidado, actividades, dolor, ansiedad/depresión	Farmacoeconomía, HTA, comparaciones entre enfermedades.
SF-36/ PROMIS	Genérico	Función física, dolor, vitalidad, salud mental, función social	Enfermedades crónicas; PROMIS en plataformas adaptativas.
KCCQ/MLHFQ	Específico cardiología	Síntomas, función física, calidad de vida en IC	Ensayos en insuficiencia cardíaca (DAPA-HF, EMPEROR-Reduced).
WOMAC/KOOS	Específico musculoesqueletal	Dolor, rigidez, función física en artrosis	Ensayos en osteoartritis de rodilla y cadera.

- Evaluación del sistema de salud: apoyo a la toma de decisiones clínicas, priorización de pacientes para procedimientos quirúrgicos, comparación de resultados entre proveedores, fomento de la mejora de la calidad y evaluación de prácticas y políticas.

Evidencia para el uso clínico

La evidencia relativa al uso rutinario de los PROMs en entornos clínicos muestra que, si bien su impacto en los resultados de los pacientes no es concluyente (especialmente en oncología), sí parecen mejorar la comunicación entre el paciente y el profesional sanitario, así como la satisfacción del paciente[12]. Los pacientes señalan que los PROMs facilitan la autorreflexión y la comunicación efectiva con los profesionales sanitarios, aunque prefieren instrumentos sencillos y pertinentes para sus afecciones[14].

En la práctica clínica, los PROMs pueden modificar decisiones en tres niveles. En el nivel individual, identifican síntomas subreportados, deterioro funcional, toxicidad persistente o necesidades psicosociales que pueden requerir ajuste de dosis, manejo de soporte, remisión a rehabilitación, psicooncología, nutrición, cuidados paliativos o educación terapéutica. En el nivel de la consulta, mejoran la comunicación al estructurar la agenda en torno a problemas relevantes para el paciente y facilitan la toma de decisiones compartidas cuando existen alternativas con perfiles de eficacia o toxicidad distintos. En el nivel institucional, permiten monitorear resultados longitudinales, comparar trayectorias de recuperación, priorizar pacientes con deterioro y alimentar programas de calidad. Su impacto depende de que los resultados se presenten de forma interpretable, con semáforos o umbrales de acción, y de que exista una ruta clínica clara para responder a las alertas.

Consideraciones sobre la implementación

Para que los PROMs sirvan de base eficaz en la toma de decisiones terapéuticas, hay varios factores que resultan fundamentales[15]:

- Propiedades psicométricas: alta validez y fiabilidad,
- Umbrales aplicables: valores de corte claros que orienten la actuación clínica,
- Resultados interpretables: formatos de presentación que faciliten el uso clínico,
- Integración en el flujo de trabajo: carga mínima para los profesionales clínicos y los pacientes
- Factores relacionados con el paciente: tener en cuenta la alfabetización en salud y el acceso a la tecnología.

Limitaciones

La influencia de los PROMs en la toma de decisiones terapéuticas se enfrenta a diversos retos. Muchos estudios muestran un alto riesgo de sesgo y la heterogeneidad en la forma de medir los resultados dificulta las comparaciones directas. Además, factores contextuales como el tipo de consulta y la dinámica entre el paciente y el médico influyen en la traducción de la información obtenida de los PROM en cambios terapéuticos aplicables[16].

Validación de instrumentos

Validación de instrumentos. La validez de una PROM no debe asumirse por su uso frecuente; debe demostrarse en su contexto de uso. El EORTC QLQ-C30 fue desarrollado y validado para la investigación clínica oncológica internacional, con escalas funcionales, sintomáticas y de estado global de salud. El FACT-G evalúa el bienestar físico, social/familiar, emocional y funcional en pacientes con cáncer. El EQ-5D-5L amplía el sistema descriptivo del EQ-5D a cinco niveles por dimensión y es particularmente útil para análisis de utilidad y evaluaciones económicas. El SF-36 es una medida genérica del estado de salud con dominios físicos y mentales. PROMIS incorpora bancos de ítems y pruebas adaptativas computarizadas para medir dominios transversales con menor carga de respuesta. En cardiología, el KCCQ es un instrumento específico para la insuficiencia cardíaca que mide síntomas, limitación física, función social, autoeficacia y calidad de

vida. En la osteoartritis, el WOMAC evalúa dolor, rigidez y función física de cadera/rodilla, mientras que el KOOS extiende la evaluación de la rodilla a síntomas, actividades diarias, deporte/recreación y calidad de vida relacionada con la rodilla. Para todos los instrumentos, la aplicabilidad depende de la versión, el idioma, la población, el periodo de recuerdo y de la evidencia de sensibilidad al cambio.

Selección e implementación de PROMs en estudios clínicos

La selección de un PROM debe seguir un proceso explícito y documentado, idealmente descrito en el protocolo del estudio. Primero, se debe definir el concepto de interés que se desea medir: síntoma, función, toxicidad, bienestar, calidad de vida relacionada con la salud o carga subjetiva del tratamiento. Segundo, debe confirmarse que dicho concepto es relevante para la población, la enfermedad, la intervención evaluada y el contexto clínico del estudio. Tercero, se debe revisar la evidencia psicométrica del instrumento, incluyendo la validez de contenido, la validez de constructo, la confiabilidad, la capacidad de respuesta al cambio y el desempeño en el idioma y la cultura de la población objetivo. Cuarto, debe evaluarse la factibilidad de implementación, considerando el número de ítems, el periodo de recuerdo, la carga para el paciente, la alfabetización en salud, la accesibilidad digital, la disponibilidad de licencias, el tiempo requerido y el modo de administración. Finalmente, deben preespecificarse los dominios principales, los puntos temporales de análisis y los umbrales de interpretación, incluida la diferencia mínima clínicamente importante cuando exista evidencia disponible. Este proceso evita seleccionar instrumentos por costumbre y favorece una medición coherente con la pregunta clínica del ensayo[6].

La frecuencia y el momento de administración también deben preespecificarse. Evaluar PROMs en demasiados momentos aumenta la carga para el paciente y puede incrementar la tasa de datos faltantes; evaluarlas en pocos momentos puede impedir la caracterización adecuada del perfil temporal del beneficio terapéutico, de la toxicidad o del deterioro funcional. En general, se recomienda una evaluación basal antes de la aleatorización o del inicio del tratamiento, evaluaciones durante el tratamiento en momentos de interés clínico y una evaluación al final del seguimiento programado. La modalidad de administración de papel, plataforma electrónica/ePRO o entrevista asistida debe ser apropiada para la población de interés y mantenerse consistente durante el estudio. Cuando se migra un instrumento de papel a formato electrónico, o cuando se combinan modalidades, debe documentarse la equivalencia de medición o justificarse que el cambio no altera la interpretación de las puntuaciones[17].

El plan de análisis de PROMs debe definir la PROM primaria, el dominio o la puntuación principal, el momento de evaluación principal, el método para manejar los datos faltantes y el umbral de interpretación clínica, incluyendo la MCID cuando esté disponible. Para desenlaces longitudinales se utilizan con frecuencia modelos mixtos para medidas repetidas (MMRM), que permiten analizar todos los datos observados disponibles y estimar cambios a lo largo del tiempo bajo el supuesto de datos faltantes al azar (MAR). Sin embargo, este supuesto debe evaluarse críticamente, especialmente en enfermedades avanzadas o en estudios con toxicidad diferencial, en los que los pacientes con peor estado de salud pueden tener mayor probabilidad de no completar los cuestionarios. Por ello, el análisis principal debe complementarse con análisis de sensibilidad, como imputación múltiple, modelos de mezcla de patrones o análisis bajo escenarios de datos faltantes no al azar (MNAR), además de reportar las tasas de completitud por brazo y por momento de evaluación[18].

PROMs en estudios clínicos: ejemplos representativos

La evidencia acumulada en diversas áreas terapéuticas ilustra tanto el valor como los desafíos del uso de PROMs como desenlaces en ensayos clínicos. A continuación, se describen ejemplos seleccionados que representan distintos roles del desenlace reportado por el paciente: desde el desenlace

coprimario hasta la herramienta de vigilancia de la seguridad. En cardiología, el ensayo DAPA-HF (2019) evaluó la dapagliflozina frente al placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. El KCCQ-23 se definió como desenlace secundario preespecificado, con un umbral de MCID de 5 puntos. Los pacientes asignados a dapagliflozina mostraron una mejoría promedio de 2,8 puntos mayor que en el grupo placebo en la puntuación de síntomas ($p < 0,001$), y una proporción significativamente mayor alcanzó una mejoría ≥10 puntos (49 % vs. 42 %). Este resultado permitió demostrar un beneficio sintomático en un horizonte temporal anterior al de la reducción de hospitalizaciones[1].

En oncología, el ensayo KEYNOTE-189 incluyó la evaluación de CVRS mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y LC13 como desenlace secundario exploratorio. Los resultados mostraron que la adición de pembrolizumab a la quimioterapia basada en platino no deterioró la función global de forma clínicamente significativa y, en algunos dominios, se observó una preservación superior en el brazo experimental. Este hallazgo fue relevante para la aprobación regulatoria y la comunicación con los pacientes, al contextualizar el perfil de toxicidad en la experiencia subjetiva global[2].

En reumatología, un ejemplo robusto del uso de PROMs como desenlace clínicamente relevante es el ensayo ORAL Standard, un estudio fase 3, aleatorizado, doble ciego, de 12 meses, que incluyó a 717 pacientes con artritis reumatoide activa y con respuesta inadecuada al metotrexato. Los pacientes fueron asignados a tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día, adalimumab 40 mg cada dos semanas o placebo, todos sobre un esquema de metotrexato de base. Entre los desenlaces primarios se incluyeron el cambio desde la línea de base en el Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) al mes 3, la respuesta ACR20 al mes 6 y la remisión de DAS28-4(ESR) <2,6 al mes 6. Los grupos activos mostraron mayores reducciones en el HAQ-DI y tasas de respuesta clínica superiores a las de placebo, lo que demuestra que la función física reportada por el paciente aporta información complementaria a los desenlaces inflamatorios y a los compuestos tradicionales. En el análisis específico de PROMs de ORAL Standard, tofacitinib y adalimumab mejoraron de forma clínicamente significativa dominios como la discapacidad funcional, el dolor, la evaluación global del paciente, la fatiga, la calidad de vida relacionada con la salud y el sueño, lo que respalda el valor de las PROMs para interpretar el beneficio terapéutico desde la perspectiva del paciente[19,20].

Selección e implementación de PROMs en la práctica clínica

Para que la implementación de los PROM sea exitosa, se requiere un enfoque sistemático que abarque tres fases clave: determinar qué se va a medir, seleccionar los instrumentos adecuados en función de sus propiedades psicométricas y abordar las barreras de implementación a múltiples niveles[11] (**Figura 1**).

Criterios de selección

A la hora de seleccionar los PROM, la toma de decisiones debe guiarse por varios factores psicométricos y prácticos clave: las propiedades psicométricas incluyen la validez (si la medida evalúa lo que pretende medir), la fiabilidad (coherencia de la medición) y la capacidad de respuesta (capacidad para detectar cambios clínicamente significativos a lo largo del tiempo). Estas propiedades fundamentales garantizan que el PROM genere datos fiables para la toma de decisiones clínicas. La elección entre medidas genéricas y específicas para cada afección es fundamental[11,21]. Los PROM genéricos permiten comparar entre afecciones y poblaciones, pero pueden carecer de sensibilidad frente a los resultados específicos de cada una. Los PROM específicos demuestran una mayor validez aparente y una mayor capacidad de respuesta en poblaciones clínicas específicas. Los sistemas deben incluir procesos para responder a los problemas identificados por los PROM.

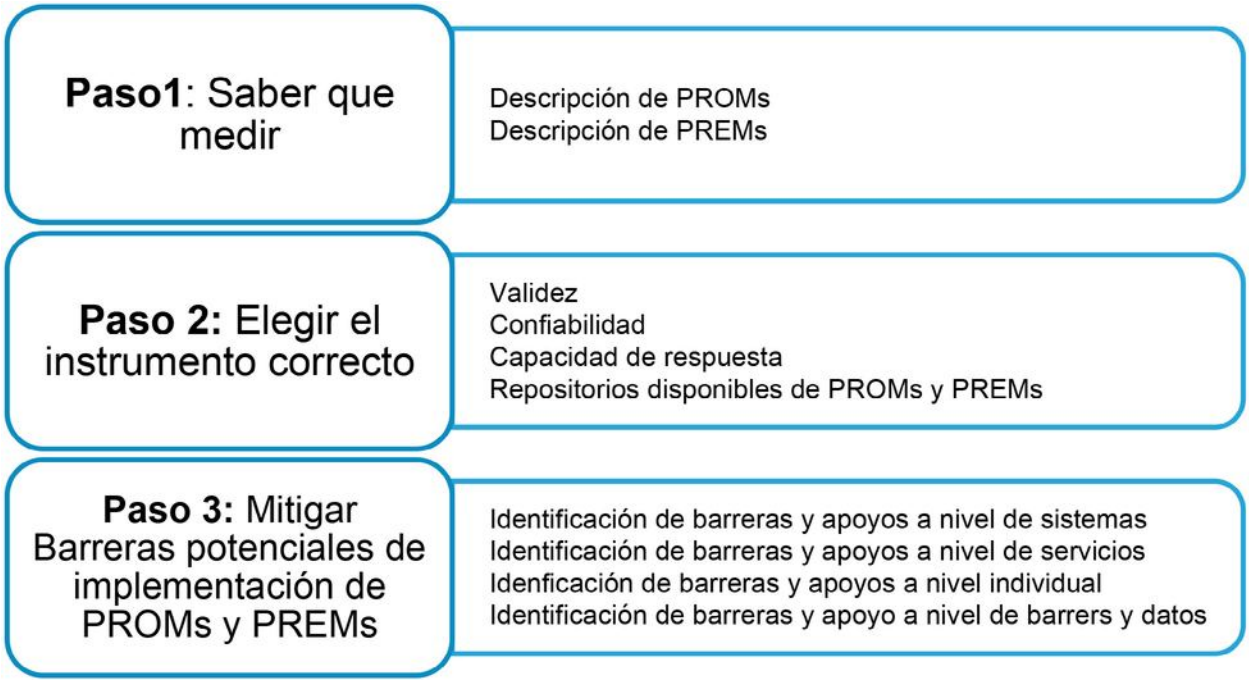


Figura 1. Selección e implementación de PROMs en la práctica clínica.

Fuente: (Adaptado de: Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial).

ICHOM International Consortium for Health Outcomes Measurement

El ICHOM (Consorcio Internacional para la Medición de Resultados Sanitarios) es una organización sin fines de lucro que desarrolla conjuntos estandarizados de indicadores de resultados centrados en el paciente para afecciones médicas específicas, con el fin de promover una atención sanitaria basada en el valor a nivel mundial[22,23]. La organización reúne a grupos de trabajo internacionales formados por expertos clínicos y representantes de pacientes para crear «conjuntos estándar» basados en el consenso que definen qué resultados deben medirse, cómo medirlos y en qué momentos[23]. Los conjuntos de estándares de ICHOM tienen como objetivo permitir a las instituciones de salud medir y comparar el valor de la atención que brindan, definido como los resultados de salud obtenidos en relación con el costo de dicha atención. En lugar de centrarse en los criterios de evaluación de la investigación académica, ICHOM adopta un enfoque pragmático diseñado para su implementación rutinaria en entornos clínicos cotidianos. Los conjuntos de estándares proporcionan una herramienta de evaluación comparativa que permite evaluar la prestación de la atención médica entre instituciones y países, basándose en principios de atención médica basada en el valor.

Componentes de los conjuntos estándar

Cada conjunto estándar de la ICHOM suele incluir:

- Resultados clínicos (p. ej., supervivencia, recurrencia de la enfermedad, complicaciones),
- Medidas de resultados informadas por el paciente (PROM) que evalúan los síntomas, la función y la calidad de vida,
- Medidas de experiencia informadas por el paciente (PREM),
- Factores de casuística (variables demográficas y clínicas para el ajuste del riesgo, como

la edad, las comorbilidades y la gravedad de la enfermedad),

- Momentos de medición estandarizados a lo largo del ciclo de atención.

En la práctica clínica, los conjuntos de estándares de ICHOM se utilizan para[23]:

- Supervisar y mejorar la calidad de la atención prestada a cada paciente,
- Permitir comparaciones ajustadas al riesgo a lo largo del tiempo y entre instituciones,
- Apoyar los procesos de mejora continua de la calidad,
- Facilitar la atención centrada en el paciente mediante la medición de los resultados que más importan a los pacientes,
- Servir de base para la evaluación clínica y las decisiones de reembolso.

Desafíos metodológicos en el uso de PROMs

La implementación de PROMs en ensayos clínicos enfrenta desafíos específicos que, si no se abordan adecuadamente, pueden comprometer la validez e interpretabilidad de los resultados. Los principales desafíos se resumen en la **Tabla 2**.

El manejo de datos faltantes es quizás el desafío más crítico. Los pacientes con peor estado de salud o mayor toxicidad tienen mayor probabilidad de no completar los cuestionarios, generando un sesgo de respuesta diferencial que tiende a sobreestimar la calidad de vida en el grupo con mayor toxicidad[2,24]. Las estrategias recomendadas incluyen análisis de sensibilidad bajo distintos supuestos (MAR, MNAR), modelos mixtos que utilizan todos los datos disponibles sin exclusión por caso completo, y el reporte explícito de las tasas de completitud por brazo y momento de evaluación. El manejo de los datos faltantes es, quizás, el desafío más crítico. Los pacientes con peor estado de salud o mayor toxicidad tienen mayor probabilidad de no completar los cuestionarios, lo que introduce un sesgo de respuesta diferencial que tiende a sobreestimar la calidad de vida en el grupo con mayor toxicidad[2,24]. Las estrategias recomendadas incluyen análisis de sensibilidad bajo distintos supuestos (MAR, MNAR), modelos mixtos que utilizan todos los datos disponibles sin exclusión de casos completos, y el reporte explícito de las tasas de completitud por brazo y momento de evaluación.

Tabla 2. Principales desafíos metodológicos en el uso de PROMs en ensayos clínicos y estrategias recomendadas.

Desafío	Descripción	Estrategia recomendada
Pérdida de datos	Pacientes con peor estado de salud tienen mayor probabilidad de no completar las PROMs, generando sesgo diferencial.	Análisis de sensibilidad, imputación múltiple, modelos mixtos (MMRM). Reportar tasas de completitud por brazo.
Multiplicidad	Múltiples PROMs, dominios y tiempos de evaluación inflan el error tipo I.	Definir una PROM primaria y un tiempo preespecificado; ajustar por comparaciones múltiples si corresponde.
MCID	Una diferencia estadísticamente significativa puede no traducirse en beneficio percibido por el paciente.	Preespecificar el umbral de MCID para el instrumento y la población; integrar distribución de respuesta individual.
Carga al paciente	Cuestionarios extensos reducen adherencia y aumentan datos faltantes, especialmente en enfermedad avanzada.	Seleccionar versiones cortas validadas; evaluar modalidad (papel, electrónico, app) según factibilidad.
Estandarización del reporte	Heterogeneidad en el reporte dificulta la síntesis y comparación entre ensayos.	Adherir a guías CONSORT-PRO y SPIRIT-PRO; publicar el plan de análisis antes del cierre del estudio.

La multiplicidad es otro reto frecuente. Los instrumentos PROM multidimensionales, como el EORTC QLQ-C30, incluyen 15 escalas e ítems individuales, lo que genera un elevado número de comparaciones si no se especifican previamente un desenlace primario y un tiempo de evaluación principal. La práctica de reportar selectivamente los dominios con resultados favorables, sin ajuste por multiplicidad, infla el error de tipo I (falso positivo) y genera hallazgos difícilmente reproducibles[25,26]. La interpretación clínica de los cambios en los PROMs requiere anclarlos al MCID del instrumento. Una diferencia estadísticamente significativa en la puntuación de calidad de vida no implica necesariamente un beneficio percibido por el paciente. El MCID es específico del instrumento, de la condición y de la población, y debe justificarse en el protocolo con base en la literatura existente o en estudios de anclaje preespecificados[7,9].

Discusión

Los ejemplos revisados muestran que las PROMs han dejado de ser un complemento opcional en la investigación clínica para convertirse en un componente esencial del diseño de ensayos que buscan una evaluación integral del perfil beneficio-riesgo de las intervenciones[1,2,14]. Su aporte no se limita a documentar la calidad de vida como variable de interés secundario, sino que, en condiciones en las que los desenlaces objetivos tardíos son el estándar, las PROMs pueden proveer evidencia de beneficio terapéutico en horizontes temporales clínicamente relevantes y detectar eventos adversos no captados por las escalas de toxicidad convencionales.

A partir de los elementos descritos, pueden proponerse implicaciones prácticas. Primero, la selección del instrumento debe ser una decisión metodológica explícita, no una elección por conveniencia o por disponibilidad. Elegir el instrumento más utilizado en la especialidad no equivale a elegir el más apropiado para la pregunta clínica específica; en contextos donde el desenlace central es el impacto sobre la fatiga, un instrumento genérico de CVRS puede ser menos sensible que un módulo específico de fatiga con propiedades psicométricas establecidas en esa población[1,14].

Segundo, la factibilidad operativa de la recolección debe evaluarse de manera prospectiva. La tasa de completitud de las PROMs en estudios reales suele deteriorarse con el tiempo, y dicho deterioro es mayor en centros con menor experiencia o infraestructura digital. La inversión en entrenamiento del personal, en plataformas electrónicas accesibles y en protocolos de recordatorio puede ser tan determinante para el éxito del componente de PROMs como la elección del instrumento[5]. Tercero, el reporte insuficiente sigue siendo una limitación estructural. Sin una descripción completa del plan de análisis de PROMs, de los momentos de evaluación, de las tasas de completitud, del manejo de los datos faltantes y de la justificación del MCID, el lector no puede evaluar la validez de las conclusiones ni comparar estudios. Las guías CONSORT-PRO y SPIRIT-PRO existen precisamente porque los estándares generales de reporte de ensayos no son suficientes para captar la complejidad metodológica específica de los desenlaces reportados por el paciente[5,6].

Además de los datos faltantes, la multiplicidad y la MCID, deben considerarse otros desafíos. El "response shift" ocurre cuando el paciente cambia internamente su marco de referencia, expectativas o valores durante la enfermedad, lo que puede modificar la interpretación de la misma puntuación a lo largo del tiempo. La inequidad digital puede excluir a pacientes con menor alfabetización, acceso limitado a internet, discapacidad visual, barreras idiomáticas o baja familiaridad con el uso de tecnologías. La carga de respuesta puede aumentar la fatiga, el abandono y los datos incompletos, especialmente en enfermedad avanzada. También existen barreras institucionales: falta de interoperabilidad con la historia clínica, ausencia de responsables para revisar las alertas, incertidumbre sobre los umbrales de acción, costos de licenciamiento y riesgo de fatiga de las alarmas. Por tanto, implementar PROMs no equivale a distribuir cuestionarios; requiere

gobernanza, capacitación, soporte técnico y un plan de respuesta clínica[27].

Conclusión

En síntesis, los PROMs aportan valor cuando se integran desde el diseño del estudio o del programa asistencial, no cuando se incorporan al final como una medición secundaria sin jerarquía analítica. Su contribución depende de una cadena metodológica completa: selección del constructo relevante, instrumento válido, administración factible, análisis preespecificado, manejo transparente de los datos faltantes, interpretación clínica mediante umbrales significativos y comunicación comprensible de los resultados. En ensayos clínicos, esta cadena aumenta la interpretabilidad del perfil beneficio-riesgo. En la práctica clínica, permite transformar los síntomas y la función reportados por el paciente en decisiones de seguimiento, apoyo y tratamiento. El futuro de las PROMs no estará determinado solo por nuevas plataformas digitales, sino por la capacidad de los equipos de salud para convertir la información reportada por el paciente en acciones clínicas oportunas, equitativas y medibles, transferibles a la práctica clínica.

La evidencia disponible sugiere que las PROMs representan un componente central de la investigación clínica contemporánea, capaces de capturar dimensiones del efecto terapéutico no accesibles mediante desenlaces objetivos clásicos. Su aporte más consistente no radica en reemplazar los desenlaces clínicos, sino en complementarlos con la perspectiva del paciente, enriqueciendo la evaluación del perfil beneficio-riesgo y la comunicación con pacientes, reguladores y pagadores. El reto para los próximos años es consolidar los estándares de selección, implementación, análisis e interpretación de PROMs que permitan que estos instrumentos aporten evidencia clínica confiable, interpretable y transferible en la práctica clínica.

Financiación

El presente trabajo no recibió financiación externa

Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de igual manera con el material científico e intelectual, análisis de los datos y redacción del manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés con el presente trabajo.

Uso de herramientas de inteligencia artificial

Los autores declaran que no se ha utilizado ninguna herramienta de inteligencia artificial en la redacción, análisis o revisión de este artículo.

Referencias

1. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. New England Journal of Medicine. el 21 de noviembre de 2019;381(21):1995–2008. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303
2. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Angelis FD, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. el 31 de mayo de 2018;378(22):2078–92. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005
3. Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. J Rheumatol. 1982;9(5):789–93. PubMed PMID: 7175852.
4. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis. junio de 2020;79(6):685–99. Disponible en: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655
5. Cella D, Riley W, Stone A, Rothrock N, Reeve B, Yount S, et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) developed and tested its first wave of adult self-reported health outcome item banks: 2005-2008. J Clin Epidemiol. noviembre de 2010;63(11):1179–94. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.011
6. Mokkink LB, Elsman EBM, Terwee CB. COSMIN guideline for systematic reviews of patient-reported outcome measures version 2.0. Qual Life Res. noviembre de 2024;33(11):2929–39. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s11136-024-03761-6
7. Research C for DE and. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims [Internet]. FDA; 2020 [citado el

27 de mayo de 2026]. Disponible en: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims

8. Walton MK, Powers JH, Hobart J, Patrick D, Marquis P, Vamvakas S, et al. Clinical Outcome Assessments: Conceptual Foundation-Report of the ISPOR Clinical Outcomes Assessment - Emerging Good Practices for Outcomes Research Task Force. Value Health. septiembre de 2015;18(6):741–52. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.08.006
9. Faden R, Leplège A. Assessing quality of life. Moral implications for clinical practice. Med Care. mayo de 1992;30(5 Suppl):MS166-175. Disponible en: https://doi.org/10.1097/00005650-199205001-00014
10. Epstein RM, Street RL. The Values and Value of Patient-Centered Care. Ann Fam Med. marzo de 2011;9(2):100–3. Disponible en: https://doi.org/10.1370/afm.1239
11. Bull C, Teede H, Watson D, Callander EJ. Selecting and Implementing Patient-Reported Outcome and Experience Measures to Assess Health System Performance. JAMA Health Forum. el 1 de abril de 2022;3(4):e220326. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamahealthforum.2022.0326
12. Churruca K, Pomare C, Ellis LA, Long JC, Henderson SB, Murphy LED, et al. Patient-reported outcome measures (PROMs): A review of generic and condition-specific measures and a discussion of trends and issues. Health Expectations. 2021;24(4):1015–24. Disponible en: https://doi.org/10.1111/hex.13254
13. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. el 3 de marzo de 1993;85(5):365–76. Disponible en: https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365
14. Carfora L, Foley CM, Hagi-Diakou P, Lesty PJ, Sandstrom ML, Ramsey I, et al. Patients' experiences and perspectives of patient-reported outcome measures in clinical care: A systematic review and qualitative meta-synthesis. PLoS One. 2022;17(4):e0267030. Disponible en: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267030
15. Noonan VK, Lyddiatt A, Ware P, Jaglal SB, Riopelle RJ, Bingham CO, et al. Montreal Accord on Patient-Reported Outcomes (PROs) use series - Paper 3: patient-reported outcomes can facilitate shared decision-making and guide self-management. J Clin Epidemiol. septiembre de 2017;89:125–35. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.04.017
16. Hoffman AL, Thompson ZP, Rogers TS. Can Patient-Reported Outcome Measures Improve Clinical Management and Patient Care? AFP. el 15 de agosto de 2022;106(2):134–5.
17. Coons SJ, Gwaltney CJ, Hays RD, Lundy JJ, Sloan JA, Revicki DA, et al. Recommendations on evidence needed to support measurement equivalence between electronic and paper-based patient-reported outcome (PRO) measures: ISPOR ePRO Good Research Practices Task Force report. Value Health. junio de 2009;12(4):419–29. Disponible en: https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2008.00470.x
18. National Research Council (US) Panel on Handling Missing Data in Clinical Trials. The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010 [citado el 3 de junio de 2026]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209904/ PubMed PMID: 24983040.
19. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Meijide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. el 9 de agosto de 2012;367(6):508–19. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112072
20. Strand V, van Vollenhoven RF, Lee EB, Fleischmann R, Zwillich SH, Gruben D, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). junio de 2016;55(6):1031–41. Disponible en: https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev442
21. Kroenke K, Miksch TA, Spaulding AC, Mazza GL, DeStephano CC, Niazi SK, et al. Choosing and Using Patient-Reported Outcome Measures in Clinical Practice. Arch Phys Med Rehabil. mayo de 2022;103(5S):S108–17. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.12.033
22. Gwozdz AM, de Jong CMM, Fialho LS, Likitabhorn T, Sossi F, Jaber PB, et al. Development of an international standard set of outcome measures for patients with venous thromboembolism: an International Consortium for Health Outcomes Measurement consensus recommendation. Lancet Haematol. septiembre de 2022;9(9):e698–706. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00215-0
23. Benning L, Das-Gupta Z, Sousa Fialho L, Wissig S, Tapela N, Gaunt S. Balancing adaptability and standardisation: insights from 27 routinely implemented ICHOM standard sets. BMC Health Serv Res. el 28 de noviembre de 2022;22(1):1424. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12913-022-08694-9
24. Ibrahim JG, Chu H, Chen MH. Missing data in clinical studies: issues and methods. J Clin Oncol. el 10 de septiembre de 2012;30(26):3297–303. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.7589
25. Calvert M, Blazeby J, Altman DG, Revicki DA, Moher D, Brundage MD, et al. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO extension. JAMA. el 27 de febrero de 2013;309(8):814–22. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jama.2013.879
26. Calvert M, Kyte D, Mercieca-Bebber R, Slade A, Chan AW, King MT, et al. Guidelines for Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Trial Protocols: The SPIRIT-PRO Extension. JAMA. el 6 de febrero de 2018;319(5):483–94. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jama.2017.21903
27. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. Control Clin Trials. diciembre de 1989;10(4):407–15. Disponible en: https://doi.org/10.1016/0197-2456(89)90005-6

MEDICINA

Artículo de revisión

Estudios clínicos de fase temprana: una revisión narrativa

Early phase clinical trials: a narrative review

Liliana Gutiérrez-Babativa[1], Briegel De Las Salas[1], Andrés F. Cardona[1]

[1]Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

[2]START Barcelona, Cataluña, España

Recibido: 19 junio 2026

Aceptado: 22 julio 2026

Publicado: 16 septiembre 2026

***Correspondencia:** Liliana Gutiérrez-Babativa. lgutierrez@fctic.org

Resumen

Los estudios clínicos de fase 1 constituyen el primer paso de la investigación con seres humanos en el desarrollo farmacológico y han experimentado una transformación sustancial en las últimas cinco décadas. Inicialmente concebidos como ensayos no controlados con 20 a 80 sujetos, orientados exclusivamente a la evaluación de toxicidad, hoy representan plataformas multifacéticas que integran seguridad, farmacocinética, farmacodinamia, biomarcadores, señales tempranas de eficacia e identificación de poblaciones específicas para el desarrollo posterior. La transición desde la quimioterapia citotóxica hacia las terapias dirigidas, las inmunoterapias y los productos celulares y génicos ha obligado a repensar conceptos fundamentales, como la definición de toxicidad limitante de dosis, la ventana de evaluación y los criterios de elegibilidad. Esta revisión narrativa sintetiza el marco histórico y conceptual, los objetivos y poblaciones de estudio, los diseños metodológicos basados en reglas (3+3, titulación acelerada), basados en modelos y asistidos por modelos (continual reassessment method, Bayesian optimal interval, modified toxicity probability interval), los fundamentos farmacológicos para la selección de la dosis primera en humano (NOAEL/HED, MABEL, dosis farmacológicamente activa), la evaluación de seguridad y escalamiento de dosis bajo los marcos ICH E2A y CTCAE versión 5.0, y las tendencias actuales: la iniciativa Project Optimus de la Food and Drug Administration, los protocolos maestros (basket, umbrella, plataforma), los diseños sin solución de continuidad fase 1/2, los datos del mundo real como controles externos y la inteligencia artificial aplicada al desarrollo de fármacos informado por modelos. Se discuten las implicaciones para la práctica oncológica y el desarrollo

Med 2026; 48(2): 320-329

https://doi.org/10.56050/RM-48-2-14

www.revistamedicina.net

© 2026 Los autores. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia **Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)**. Publicado con index en nombre de Academia Nacional de Medicina de Colombia.

temprano de medicamentos en el contexto latinoamericano, con énfasis en el marco regulatorio colombiano y en la necesidad de fortalecer las unidades de investigación clínica regionales.

Palabras clave: Ensayos clínicos fase I. Oncología médica. Relación dosis-respuesta a droga. Farmacocinética. Seguridad del paciente.

Abstract

Phase 1 clinical trials constitute the foundational first-in-human step of drug development and have undergone substantial transformation over the past five decades. Initially conceived as uncontrolled trials in 20 to 80 subjects focused exclusively on toxicity assessment, they now represent multifaceted platforms integrating safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, biomarkers, early efficacy signals, and identification of specific populations for further development. The transition from cytotoxic chemotherapy to targeted therapies, immunotherapies, and cell and gene products has compelled rethinking of fundamental concepts, including the definition of dose-limiting toxicity, the evaluation window, eligibility criteria, and special populations. This narrative review synthesizes the historical and conceptual framework, objectives and study populations, traditional rule-based designs (3+3, accelerated titration), model-based and model-assisted designs (continual reassessment method, Bayesian optimal interval, modified toxicity probability interval), pharmacological foundations for first-in-human dose selection (NOAEL/HED, MABEL, pharmacologically active dose, population pharmacokinetic modeling), safety assessment and dose escalation under the ICH E2A and CTCAE version 5.0 frameworks, and current trends, including the Food and Drug Administration's Project Optimus initiative, master protocols (basket, umbrella, platform), seamless phase 1/2 designs, real-world data as external controls, and artificial intelligence applied to model-informed drug development. Implications for oncology practice and early drug development in the Latin American context are discussed, with emphasis on the Colombian regulatory framework, ethical considerations for traditionally underrepresented populations, and the need to strengthen regional clinical research units to participate competitively in early drug development. Phase 1 trials remain a critical inflection point where methodological innovation, scientific rigor, and ethical commitment must converge to advance therapeutic options for patients with advanced diseases.

Keywords: Clinical trials, phase I. Medical oncology. Dose-response relationship, drug. Pharmacokinetics. Patient safety.

Resumen gráfico



Puntos clave

- Los estudios clínicos de fase 1 han evolucionado de una evaluación centrada exclusivamente en toxicidad a plataformas multifacéticas que integran seguridad, farmacología, biomarcadores y señales tempranas de eficacia, particularmente con la llegada de terapias dirigidas e inmunoterapias.
- El diseño 3+3 persiste como estándar de facto en 65–95 % de los estudios fase 1 oncológicos pese a sus limitaciones reconocidas; los diseños asistidos por modelos (BOIN, mTPI/mTPI-2, keyboard) ofrecen mejores propiedades estadísticas y deberían adoptarse de manera más amplia.
- La selección de la primera dosis en humano requiere un enfoque estratificado por riesgo: NOAEL/HED para moléculas pequeñas convencionales y MABEL selectivamente para biológicos inmunomoduladores de alto riesgo, evitando aproximaciones excesivamente conservadoras que prolongan el escalamiento.
- La iniciativa Project Optimus de la FDA (2021) reformula el paradigma de la MTD hacia la identificación de un rango de dosis recomendado, comparación aleatorizada de al menos dos niveles y consideración integral de seguridad, eficacia y exposición-respuesta.
- Para Colombia y América Latina es esencial fortalecer las unidades de investigación clínica con capacidad metodológica, articulación efectiva con el INVIMA y los marcos internacionales (ICH, FDA, EMA), e inclusión de poblaciones tradicionalmente subrepresentadas para participar competitivamente en el desarrollo farmacológico temprano.

Perspectiva histórica y marco conceptual

La estructura formal de los estudios clínicos por fases surgió de las enmiendas Kefauver-Harris de 1962 a la Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, que obligaron a los patrocinadores a demostrar la seguridad y la eficacia mediante estudios "adecuados y bien controlados" y llevaron a la Food and Drug Administration (FDA) a formalizar las definiciones de las fases I, II y III[1]. Los estudios de fase 1 se definieron inicialmente como investigaciones no controladas en 20–80 sujetos, dirigidas a obtener datos farmacocinéticos y farmacodinámicos y a evaluar la seguridad a distintas dosis[1-6]. En oncología, los primeros análisis sistemáticos del Cancer Therapy Evaluation Program del National Cancer Institute (NCI) mostraron tasas de respuesta históricamente bajas (4,2% en 1974–1982 y 10,6% en 1991–2002), lo que alimentó el debate ético sobre su ofrecimiento como "último recurso" en el cáncer avanzado[2,6].

Con la aparición de los agentes dirigidos molecularmente y de la inmunoterapia, el panorama cambió: un metaanálisis reciente mostró tasas de respuesta del 21,0 % en neoplasias hematológicas y del 4,3 % en tumores sólidos[2,3]. El papel de los estudios de fase 1 se desplazó de un enfoque puramente orientado a la seguridad a una herramienta para la identificación de señales y de poblaciones apropiadas para el desarrollo posterior[3,7]. Su objetivo primario es establecer la dosis recomendada para la fase 2 (recommended phase 2 dose, RP2D)[4,5], con elementos clave que incluyen la identificación de toxicidades limitantes de dosis (dose-limiting toxicities, DLT) y de la dosis máxima tolerada (maximum tolerated dose, MTD), la caracterización farmacocinética/farmacodinámica, la determinación de la dosis inicial y el perfilamiento de biomarcadores[4,8-10].

Objetivos y poblaciones de estudio

Los objetivos primarios son la seguridad, la tolerabilidad, la farmacocinética y la determinación de la MTD o RP2D, con tamaños muestrales de 20–80 participantes[1,9]. Los objetivos secundarios incluyen valoración preliminar de eficacia, farmacodinamia, interacciones medicamentosas y evaluación de biomarcadores[7,11-13]. En agentes dirigidos e inmunoterapias, la determinación de la MTD puede ser menos crítica que la identificación de la dosis biológica óptima, y los diseños modernos incorporan cohortes de expansión para evaluar la seguridad, la eficacia y la farmacología más allá del escalamiento[3,9].

La selección de la población depende del área terapéutica: entre los compuestos aprobados por la FDA de 2020 a 2023, el 47,7% realizó estudios de primera vez en humanos en voluntarios sanos y el 39,4 % en pacientes (65,8% de estos últimos en oncología)[14,15]. Los estudios fase 1 oncológicos reclutan pacientes con cáncer avanzado y opciones estándar agotadas, con criterios típicos de ECOG 0–1, esperanza de vida >3 meses, función orgánica adecuada y enfermedad medible por RECIST[14,16-23]. La inclusión histórica de mujeres en edad fértil fue revertida por la FDA en 1993, al reconocer que la inclusión temprana permite identificar diferencias importantes por sexo en la farmacocinética y la respuesta[21]. Persisten disparidades raciales y étnicas: los pacientes no blancos siguen subrepresentados, y el borrador de la FDA de 2024 exige planes de acción para la diversidad[16,22].

Esfuerzos recientes de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), Friends of Cancer Research y FDA buscan ampliar los criterios de elegibilidad: inclusión de pacientes con ECOG 2, metástasis cerebrales tratadas o estables, VIH con bajo riesgo de SIDA, criterios liberales de disfunción orgánica y neoplasias previas con bajo riesgo de interferencia[17,18]. Los criterios restrictivos se asocian con un reclutamiento más prolongado, sin diferencias en las tasas de DLT ni de respuesta[23]. Las poblaciones especiales (pediatría, adultos mayores, disfunción hepática o renal) requieren consideraciones específicas[18,19]; el reclutamiento de adultos mayores en estudios del NCI ha aumentado entre 2000 y 2023, aunque siguen subrepresentados en relación con la incidencia del cáncer[20].

Diseños de los estudios

Existen tres grandes categorías de métodos de escalamiento de dosis: basados en reglas, basados en modelos y asistidos por modelos[4,5,11]. Los diseños de dosis ascendente única (single ascending dose, SAD) y dosis ascendente múltiple (multiple ascending dose, MAD) constituyen la estructura habitual inicial en humanos: los SAD evalúan dosis únicas en cohortes secuenciales para caracterizar la seguridad y la farmacocinética, y los MAD evalúan dosis repetidas para valorar la farmacocinética en estado estacionario y la exposición crónica, típicamente con razones de 6 activos:2 placebo por cohorte[13,14].

Diseños basados en reglas

El diseño 3+3 opera mediante cohortes de 3 pacientes por nivel: 0 DLT permite escalar; 1 DLT obliga a expandir a 6; ≥2 DLT detienen el escalamiento y la dosis previa se declara MTD[4,24-28]. Pese a utilizarse en 65–95% de los estudios de fase 1 oncológicos, presenta limitaciones reconocidas: baja precisión en la identificación de la MTD, tendencia a la subdosificación, objetivos de toxicidad inflexibles (DLT implícitos del 17% o del 33%) y asignación ineficiente de pacientes[4,11,27,28,29]. La titulación acelerada (accelerated titration design, ATD) modifica este enfoque mediante cohortes de un único paciente en la fase inicial e incrementos del 100%, lo que reduce el número de pacientes subtratados y el tamaño muestral total[29-31].

Diseños basados en modelos y asistidos por modelos

El Continual Reassessment Method (CRM) utiliza un modelo bayesiano paramétrico para describir la relación dosis-toxicidad y asigna cada cohorte a la dosis cuya probabilidad estimada de DLT está más cerca de un objetivo predefinido (20–33%), ofreciendo una identificación superior de la MTD a costa de mayor complejidad computacional[5,24,25]. Variantes como Escalation with Overdose Control (EWOC) y el Bayesian Logistic Regression Model (BLRM) refinan este enfoque con control formal del riesgo de sobredosis e información previa basada en datos preclínicos[24]. Los diseños asistidos por modelos —modified toxicity probability interval (mTPI/mTPI-2), Bayesian Optimal Interval (BOIN) y keyboard— combinan la simplicidad de los basados en reglas con propiedades estadísticas superiores mediante tablas de decisión preespecificadas[25,27]. A pesar de sus ventajas, solo el 8% de los estudios fase 1 de 2014–2019 usó diseños no basados en reglas, aunque su adopción está creciendo[11].

Diseños para escenarios específicos y adaptativos

Los estudios de combinaciones requieren consideraciones particulares debido a la dimensionalidad del espacio de dosis y a la atribución de toxicidad. Las terapias celulares y génicas plantean desafíos únicos, con dosis discretas, efectos prolongados y riesgos específicos, como el síndrome de liberación de citoquinas y la neurotoxicidad. La extrapolación pediátrica permite reducir el tamaño de los estudios cuando existe evidencia de similitud entre adultos y niños[19]. Los diseños sin solución de continuidad (seamless) fases I/II integran la búsqueda de dosis con la valoración preliminar de la eficacia, acelerando el desarrollo y reduciendo los retrasos administrativos[11,24]. Los estudios fase 0 utilizan microdosis subterapéuticas para obtener datos farmacocinéticos preliminares antes de los estudios fase 1 tradicionales[9].

Fundamentos farmacológicos

La aproximación NOAEL/HED constituye el marco regulatorio para traducir datos toxicológicos preclínicos en dosis iniciales seguras: el No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) animal se convierte en dosis equivalente humana (human equivalent dose, HED) mediante escalamiento alométrico basado en el área de superficie corporal, y se aplica un factor de seguridad (típicamente 10) para determinar la dosis máxima recomendada de inicio (maximum recommended starting dose, MRSD)[8,26,32,33]. En la práctica, las dosis iniciales son conservadoras: el 46% de los estudios de pequeñas moléculas usan una exposición humana >100 veces menor que la del NOAEL[26,33].

El MABEL (Minimum Anticipated Biological Effect Level) es una aproximación conservadora basada en el riesgo biológico de agentes de alto riesgo e inmunomoduladores, en particular agentes inmunoestimulantes, anticuerpos biespecíficos y mecanismos con potencial de síndrome de liberación de citoquinas[26,34]. Integra datos in vitro, in vivo y ex vivo, y el modelado farmacocinético/farmacodinámico para identificar la dosis con actividad biológica mínima[34]. Sin embargo, su sobreuso ha sido cuestionado: cerca de un tercio de las dosis iniciales basadas en MABEL fueron >100 veces menores que la dosis terapéutica final[26]. El consenso actual favorece un marco estratificado por riesgo: MABEL selectivamente para inmunomoduladores de alto riesgo y NOAEL con factores de seguridad apropiados para moléculas de menor riesgo[8,26].

La dosis farmacológicamente activa (pharmacologically active dose, PAD) se determina mediante un modelado farmacocinético/farmacodinámico que vincula la exposición al fármaco con la intensidad del efecto y es esencial para establecer la dosis inicial en la fase 2, definir la ventana terapéutica y optimizar los ajustes individuales[35]. El análisis farmacocinético combina aproximaciones no compartimentales y compartimentales, complementadas con modelado poblacional no lineal de efectos mixtos que caracteriza la variabilidad inter- e intraindividual debida al estado de la enfermedad, la genética, la edad y la función orgánica[35,36]. Los biomarcadores farmacodinámicos —predictivos o de modulación del blanco— constituyen una prueba de mecanismo y respaldan la continuación del desarrollo, particularmente para agentes dirigidos[7,37].

Evaluación de seguridad y escalamiento de dosis

Las DLT son eventos adversos relacionados con el tratamiento usados para identificar la MTD y la RP2D, típicamente toxicidades de grado 3 o superior según los Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) del NCI, valoradas durante un periodo definido —habitualmente el ciclo 1 (21–28 días)[13,38-42]. Las DLT hematológicas típicas incluyen neutropenia o anemia grado 4 prolongada (>7 días), neutropenia febril grado 3–4 y trombocitopenia con sangrado o de duración prolongada; las no hematológicas comprenden toxicidades orgánicas grado 3–4 y reacciones a la infusión[38]. La ventana tradicional del ciclo 1, heredada de la quimioterapia citotóxica, tiene limitaciones para agentes dirigidos e inmunoterapias administrados de manera continua:

el 57 % de las toxicidades de grado 3–4 ocurren después del ciclo[15,39].

El consenso actual favorece periodos de evaluación extendidos, la incorporación de toxicidades de grado 2 clínicamente significativas, criterios de intensidad de dosis (reducción <70–75 %) y una determinación integral de la RP2D que incorpore la seguridad de todos los ciclos, la farmacocinética, la farmacodinamia y la eficacia[5,12,39]. Las reglas de detención (stopping rules) operan en tres niveles —individual, dosis/cohorte y estudio completo— y deben preespecificarse en el protocolo[13,38].

La supervisión de seguridad sigue las regulaciones de la FDA (21 CFR), del NIH (45 CFR) o los estándares de Buenas Prácticas Clínicas (Good Clinical Practice, GCP) del International Council for Harmonisation (ICH). En Colombia, los estudios deben cumplir con la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y con las normativas del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). La guía ICH E2A establece el marco armonizado internacionalmente para definir y notificar reacciones adversas: las sospechas de reacciones adversas serias inesperadas (suspected unexpected serious adverse reactions, SUSAR) fatales o potencialmente mortales deben reportarse en 7 días calendario, con seguimiento dentro de 8 días adicionales, y las demás, dentro de 15 días calendario[40]. En Colombia, la notificación se realiza al INVIMA y a los comités de ética locales conforme a la Resolución 2378 de 2008.

Los CTCAE versión 5.0 son el estándar actual para graduar la severidad de eventos adversos: emplean una escala ordinal de 5 grados (1 leve, 2 moderado, 3 severo, 4 potencialmente mortal, 5 muerte), contienen aproximadamente 790 términos discretos organizados por sistema orgánico alineados con MedDRA, y clasifican los eventos en laboratorio, observables/medibles y sintomáticos[41,42]. El PRO-CTCAE complementa la herramienta con 124 ítems para 78 AE sintomáticos reportados por el paciente, reconociendo que la notificación clínica puede pasar por alto hasta la mitad de los AE sintomáticos[41].

Tendencias actuales y direcciones futuras

Project Optimus y la reconceptualización de la MTD

Project Optimus es una iniciativa del Oncology Center of Excellence de la FDA, lanzada en 2021, para reformar el paradigma de optimización de dosis en oncología, abandonando la aproximación centrada en la MTD para identificar la dosis con el mejor balance beneficio-riesgo[12,43,44]. El paradigma "más es mejor" se desarrolló para la quimioterapia citotóxica, donde la eficacia y la toxicidad aumentan monotónicamente con la dosis; sin embargo, para terapias dirigidas, inmunoterapias y conjugados anticuerpo-fármaco, la eficacia máxima se alcanza con frecuencia a dosis muy inferiores a la MTD[12,30,43]. El 59,1 % de los fármacos oncológicos aprobados entre 2012 y 2022 requirieron compromisos poscomercialización relacionados con la dosificación[44,45].

La guía formal de la FDA, publicada en agosto de 2024, codifica recomendaciones clave: identificación de un rango de dosis recomendado en lugar de una MTD única; comparación aleatorizada de al menos dos niveles de dosis antes del estudio de registro; totalidad de la evidencia, incorporando datos preclínicos, farmacocinéticos, farmacodinámicos, de exposición-respuesta y de desenlaces reportados por el paciente; y enfoques informados por modelos[12,44]. Han surgido diseños innovadores —DROID, seamless fase II/III, MERIT— que logran ahorros en el tamaño muestral y una mayor eficiencia[43,44].

Protocolos maestros y diseños sin solución de continuidad

Los protocolos maestros usan un protocolo paraguas para responder múltiples preguntas en una única estructura e incluyen estudios basket (una terapia dirigida en múltiples enfermedades con un biomarcador común, mediana de 205 participantes), umbrella (múltiples terapias en una sola enfermedad estratificada, mediana de 346) y plataforma (evaluación perpetua con entrada y salida

de intervenciones, mediana de 892)[46,47]. Sus ventajas incluyen reducciones de hasta 55% del tamaño muestral, brazos de control compartidos, características adaptativas con análisis interinos e integración eficiente de biomarcadores[46,47]. Los diseños sin solución de continuidad de fase 1/2 integran la búsqueda de dosis con la valoración preliminar de la eficacia, eliminando la separación tradicional entre etapas[11,24].

Datos del mundo real e inteligencia artificial

Los datos del mundo real (real-world data, RWD) provienen de registros clínicos electrónicos, registros de enfermedad y datos generados por el paciente; su uso como controles externos ha ganado tracción en enfermedades raras, en oncología y en poblaciones en las que los estudios aleatorizados tradicionales resultan impracticables[48]. Los marcos regulatorios de la FDA, la EMA y la PMDA han evolucionado para incorporar evidencia del mundo real (real-world evidence, RWE) en decisiones específicas, con énfasis en el rigor metodológico y la calidad de los datos[48].

La inteligencia artificial y el aprendizaje automático están transformando el desarrollo de fármacos informado por modelos (model-informed drug development, MIDD) al mejorar el modelado farmacocinético/farmacodinámico, optimizar el diseño de estudios y habilitar la dosificación de precisión[49,50]. En el ciclo del estudio clínico, la IA automatiza el tamizaje de elegibilidad (mejorando el reclutamiento hasta en 65%), habilita diseños adaptativos basados en señales acumuladas y ha acelerado los plazos en 30–50% y ha reducido los costos hasta en 40%[50]. Los retos pendientes incluyen la calidad y la diversidad de los datos, la interpretabilidad de los modelos de tipo “caja negra” y la evolución de los marcos regulatorios[49,50].

Conclusiones

Los estudios clínicos de fase 1 han evolucionado de un enfoque centrado exclusivamente en la búsqueda de la MTD hacia una plataforma integral que abarca seguridad, farmacología cuantitativa, biomarcadores y señales tempranas de eficacia. La transición hacia terapias dirigidas, inmunoterapias y productos celulares y génicos ha impulsado la adopción de diseños más sofisticados y de iniciativas regulatorias como Project Optimus de la FDA. Para Colombia y América Latina, la consolidación de unidades de investigación clínica con capacidad metodológica, una infraestructura de farmacovigilancia robusta y una articulación efectiva con el INVIMA y los marcos internacionales es esencial para asegurar la participación competitiva en el desarrollo temprano de medicamentos. La incorporación de pacientes latinoamericanos amplía el acceso a terapias innovadoras y aporta evidencia sobre la variabilidad farmacocinética y la respuesta clínica en poblaciones tradicionalmente subrepresentadas. El futuro de los estudios de fase 1 dependerá de la integración armónica de innovación metodológica, rigor científico y compromiso ético en un marco que privilegie la identificación de la dosis biológica óptima y la inclusión de poblaciones diversas.

Financiación

El presente trabajo no recibió financiación externa

Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de igual manera con el material científico e intelectual, análisis de los datos y redacción del manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Uso de herramientas de inteligencia artificial

Los autores declaran que no se ha utilizado ninguna herramienta de inteligencia artificial en la redacción, análisis o revisión de este artículo.

Referencias

1. Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS. FDA Approval and Regulation of Pharmaceuticals, 1983-2018. JAMA. 2020 Jan 14;323(2):164. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jama.2019.20288

2. Chihara D, Lin R, Flowers CR, Finnigan SR, Cordes LM, Fukuda Y, et al. Early drug development in solid tumours: analysis of National Cancer Institute-sponsored phase 1 trials. The Lancet. 2022 Aug;400(10351):512–21. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01390-3
3. Wong KM, Capasso A, Eckhardt SG. The changing landscape of phase I trials in oncology. Nat Rev Clin Oncol. 2016 Feb;13(2):106–17. Disponible en: https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.194
4. Le Tourneau C, Lee JJ, Siu LL. Dose Escalation Methods in Phase I Cancer Clinical Trials. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2009 May 20;101(10):708–20. Disponible en: https://doi.org/10.1093/jnci/djp079
5. Benitez JC, Geraud A, Texier M, Massard C, Paci A, Soria JC, et al. Late phase 1 studies: concepts and outcomes. The Lancet Oncology. 2021 Oct;22(10):e446–55. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00467-8
6. Fisher B. Clinical trials for the evaluation of cancer therapy. Cancer. 1984 Dec 1;54(S2):2609–17. Disponible en: https://doi.org/10.1002/1097-0142(19841201)54:2+<2609::AID-CNCR2820541404>3.0.CO;2-P
7. Beninger P. Phase I Studies: Innovations and Issues. Clinical Therapeutics. 2024 Feb;46(2):85–9. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2024.01.002
8. Mishra A, Sarangi SC, Reeta K. First-in-human dose: current status review for better future perspectives. Eur J Clin Pharmacol. 2020 Sep;76(9):1237–43. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00228-020-02924-x
9. Ivy SP, Siu LL, Garrett-Mayer E, Rubinstein L. Approaches to Phase 1 Clinical Trial Design Focused on Safety, Efficiency, and Selected Patient Populations: A Report from the Clinical Trial Design Task Force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. Clinical Cancer Research. 2010 Mar 15;16(6):1726–36. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1961
10. Hackshaw A. A Concise Guide to Clinical Trials [Internet]. 1st ed. Wiley; 2024 [cited 2026 Apr 21]. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119502678 Disponible en: https://doi.org/10.1002/9781119502678
11. Araujo DV, Oliva M, Li K, Fazelzad R, Liu ZA, Siu LL. Contemporary dose-escalation methods for early phase studies in the immunotherapeutics era. European Journal of Cancer. 2021 Nov;158:85–98. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.09.016
12. Hojouj MI, Cruz R, Stuart M. Project Optimus: Principles, challenges, and a paradigm shift in dose optimization for cancer therapies. JCO. 2025 Jun;43(16_suppl). Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.e23019
13. Rekowski J, Guo C, Solovyeva O, Dimairo M, Rouhifard M, Patel D, et al. CONSORT-DEFINE explanation and elaboration: recommendations for enhancing reporting quality and impact of early phase dose-finding clinical trials. eClinicalMedicine. 2025 Jan;79:102987. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102987
14. Navigating First-in-Human and Early-Phase Patient Studies: Study Designs, Risk Mitigation, and Population Selection Challenges. The Journal of Clinical Pharma. 2025 Jul;65(7):835–49. Disponible en: https://doi.org/10.1002/jcph.70002
15. Karakunnel JJ, Bui N, Palaniappan L, Schmidt KT, Mahaffey KW, Morrison B, et al. Reviewing the role of healthy volunteer studies in drug development. J Transl Med. 2018 Dec;16(1):336. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12967-018-1710-5
16. Goel S, Negassa A, Ghalib MH, Chaudhary I, Desai K, Shah U, et al. Outcomes Among Racial and Ethnic Minority Patients With Advanced Cancers in Phase 1 Trials: A Meta-Analysis. JAMA Netw Open. 2024 Jul 11;7(7):e2421485. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.21485
17. Gerber DE, Singh H, Larkins E, Ferris A, Forde PM, Selig W, et al. A New Approach to Simplifying and Harmonizing Cancer Clinical Trials—Standardizing Eligibility Criteria. JAMA Oncol. 2022 Sep 1;8(9):1333. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.1664
18. Kim ES, Bruinooge SS, Roberts S, Ison G, Lin NU, Gore L, et al. Broadening Eligibility Criteria to Make Clinical Trials More Representative: American Society of Clinical Oncology and Friends of Cancer Research Joint Research Statement. JCO. 2017 Nov 20;35(33):3737–44. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7916
19. Jacobson RM, Pignolo RJ, Lazaridis KN. Clinical Trials for Special Populations: Children, Older Adults, and Rare Diseases. Mayo Clinic Proceedings. 2024 Feb;99(2):318–35. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2023.03.003
20. Farooq M, Sharon E, Takebe N. Demographic Trends in NCI-sponsored Early-phase Clinical Trials (2000–2023): A Cohort Study. Cancer Discovery. 2025 Nov 3;15(11):2251–61. Disponible en: https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-25-0112
21. Merkatz RB, Temple R, Sobel S, Feiden K, Kessler DA. Women in Clinical Trials of New Drugs -- A Change in Food and Drug Administration Policy. N Engl J Med. 1993 Jul 22;329(4):292–6. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJM199307223290429
22. Di Muro FM, Dangas K, Ortega R, Vogel B, Batchelor WB, Douglas PS, et al. Preserving and Promoting Clinical Trial Representativeness: A Review of Existing Strategies and the Path Forward. JAMA Cardiol. 2025 Sep 1;10(9):954. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2025.2421
23. Malik L, Lu D. Eligibility criteria for phase I clinical trials: tight vs loose? Cancer Chemother Pharmacol. 2019 May;83(5):999–1002. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00280-019-03801-w
24. Saxena A, Rubens M, Ramamoorthy V, Zhang Z, Ahmed MA, McGranaghan P, et al. A Brief Overview of Adaptive Designs for Phase I Cancer Trials. Cancers. 2022 Mar 18;14(6):1566. Disponible en: https://doi.org/10.3390/cancers14061566
25. Park M, Liu S, Yap TA, Yuan Y. Evaluation of Deviation From Planned Cohort Size and Operating Characteristics of Phase 1 Trials. JAMA Netw Open. 2021 Feb 17;4(2):e2037563. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.37563
26. Leach MW, Clarke DO, Dudal S, Han C, Li C, Yang Z, et al. Strategies and Recommendations for Using a Data-Driven and Risk-Based Approach in the Selection

of First-in-Human Starting Dose: An International Consortium for Innovation and Quality in Pharmaceutical Development (IQ) Assessment. Clin Pharma and Therapeutics. 2021 Jun;109(6):1395–416. Disponible en: https://doi.org/10.1002/cpt.2009

27. Ji Y, Wang SJ. Modified Toxicity Probability Interval Design: A Safer and More Reliable Method Than the 3 + 3 Design for Practical Phase I Trials. JCO. 2013 May 10;31(14):1785–91. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.7903
28. Hansen AR, Graham DM, Pond GR, Siu LL. Phase 1 Trial Design: Is 3 + 3 the Best? Cancer Control. 2014 Jul;21(3):200–8. Disponible en: https://doi.org/10.1177/107327481402100304
29. Penel N, Isambert N, Leblond P, Ferte C, Duhamel A, Bonneterre J. "Classical 3 + 3 design" versus "accelerated titration designs": analysis of 270 phase 1 trials investigating anti-cancer agents. Invest New Drugs. 2009 Dec;27(6):552–6. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s10637-008-9213-5
30. Op 'T Hoog CJP, Mehra N, Maliepaard M, Bol K, Gelderblom H, Sonke GS, et al. Dose selection of novel anticancer drugs: exposing the gap between selected and required doses. The Lancet Oncology. 2024 Aug;25(8):e340–51. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00134-7
31. Simon R, Rubinstein L, Arbuck SG, Christian MC, Freidlin B, Collins J. Accelerated Titration Designs for Phase I Clinical Trials in Oncology. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 1997 Aug 6;89(15):1138–47. Disponible en: https://doi.org/10.1093/jnci/89.15.1138
32. Pizzo F, Benfenati E. In Silico Models for Repeated-Dose Toxicity (RDT): Prediction of the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) and Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL) for Drugs. In: Benfenati E, editor. In Silico Methods for Predicting Drug Toxicity [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2016 [cited 2026 May 5]. p. 163–76. (Methods in Molecular Biology). Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3609-0_9
33. Baldrick P, Reichl A. Nonclinical & clinical interface - extrapolation of nonclinical data to support Phase I clinical studies. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2021 Apr;121:104869. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104869
34. Muller PY, Milton M, Lloyd P, Sims J, Brennan FR. The minimum anticipated biological effect level (MABEL) for selection of first human dose in clinical trials with monoclonal antibodies. Current Opinion in Biotechnology. 2009 Dec;20(6):722–9. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.copbio.2009.10.013
35. Reichel A, Lienau P. Pharmacokinetics in Drug Discovery: An Exposure-Centred Approach to Optimising and Predicting Drug Efficacy and Safety. In: Nielsch U, Fuhrmann U, Jaroch S, editors. New Approaches to Drug Discovery [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cited 2026 May 5]. p. 235–60. (Handbook of Experimental Pharmacology). Disponible en: https://doi.org/10.1007/164_2015_26
36. Heeremans EH, Proost JH, Eleveld DJ, Absalom AR, Struys MM. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia, intensive care and pain medicine. Current Opinion in Anaesthesiology. 2010 Aug;23(4):479–84. Disponible en: https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e32833a1d2f
37. Fernández-Metzler C, Quadrini KJ, Amaravadi L, Cape S, Green J, Hays A, et al. Progress and promise of pharmacodynamic biomarkers: novel strategies and assay considerations in drug development. Bioanalysis. 2026 Jan 2;18(1):91–109. Disponible en: https://doi.org/10.1080/17576180.2026.2624362
38. Alger E, Minchom A, Lee Aiyegbusi O, Schipper M, Yap C. Statistical methods and data visualisation of patient-reported outcomes in early phase dose-finding oncology trials: a methodological review. eClinicalMedicine. 2023 Oct;64:102228. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102228
39. Postel-Vinay S, Collette L, Paoletti X, Rizzo E, Massard C, Olmos D, et al. Towards new methods for the determination of dose limiting toxicities and the assessment of the recommended dose for further studies of molecularly targeted agents – Dose-Limiting Toxicity and Toxicity Assessment Recommendation Group for Early Trials of Targeted therapies, an European Organisation for Research and Treatment of Cancer-led study. European Journal of Cancer. 2014 Aug;50(12):2040–9. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.04.031
40. Bahri P, Tsintis P. Pharmacovigilance-related topics at the level of the International Conference on Harmonisation (ICH). Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2005 Jun;14(6):377–87. Disponible en: https://doi.org/10.1002/pds.1043
41. Wintner LM, Sztankay M, Abdel-Razeq H, Hamdan-Mansour R, Caocci G, Mouillet G, et al. Inter-rater reliability of CTCAE assessments with or without EORTC patient-reported outcome data in a mixed cancer population: a multinational, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2026 Feb;27(2):233–42. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00679-5
42. Spampinato S, Tanderup K, Barcellini A, Burchardt E, Eminowicz G, Šegedin B, et al. Impact of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) evolution on toxicity scoring in gynaecological radiotherapy. Radiother Oncol. 2025 Jun;207:110881. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.radonc.2025.110881
43. Murphy R, Halford S, Symeonides SN. Project Optimus, an FDA initiative: Considerations for cancer drug development internationally, from an academic perspective. Front Oncol. 2023;13:1144056. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1144056
44. Kitagaki H, Takeda K, Murai K, Maeda H. Dose Optimization in Oncology Drug Development: Risk Factors for Postmarketing Requirements and Commitments. Clin Pharmacol Ther. 2025 Oct;118(4):823–30. Disponible en: https://doi.org/10.1002/cpt.3722
45. Collins G, McKelvey B, Andrews HS, Allen JD, Stewart MD. An Analysis of Dosing-Related Postmarketing Requirements for Novel Oncology Drugs Approved by the U.S. Food and Drug Administration, 2012-2022. Clin Cancer Res. 2024 Mar 1;30(5):937–41. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-2268
46. Woodcock J, LaVange LM. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. New England Journal of Medicine. 2017 Jul 6;377(1):62–70. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMra1510062

47. Park JJH, Siden E, Zoratti MJ, Dron L, Harari O, Singer J, et al. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols. Trials. 2019 Sep 18;20(1):572. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13063-019-3664-1

48. Khozin S, Blumenthal GM, Pazdur R. Real-world Data for Clinical Evidence Generation in Oncology. J Natl Cancer Inst. 2017 Nov 1;109(11). Disponible en: https://doi.org/10.1093/jnci/djx187

49. Terranova N, Renard D, Shahin MH, Menon S, Cao Y, Hop CECA, et al. Artificial Intelligence for Quantitative Modeling in Drug Discovery and Development: An Innovation and Quality Consortium Perspective on Use Cases and Best Practices. Clin Pharmacol Ther. 2024 Apr;115(4):658–72. Disponible en: https://doi.org/10.1002/cpt.3053

50. Olawade DB, Fidelis SC, Marinze S, Egbon E, Osunmakinde A, Osborne A. Artificial intelligence in clinical trials: A comprehensive review of opportunities, challenges, and future directions. Int J Med Inform. 2026 Feb;206:106141. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2025.106141

MEDICINA

Artículo de revisión

Biomarcadores en ensayos clínicos

Biomarkers in clinical trials

Jairo Zuluaga[1,2]*, Leonardo Rojas[1,2], Diego Lizarazo[3], Andrés F. Cardona[1,2,4]

[1]Unidad de Oncología Torácica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

[2]Grupo de Investigación GIGA/TERA, CTIC - Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

[3]Unidad de Oncología, Los Cobos Medical Center, Bogotá, Colombia

[4]Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

Recibido: 20 junio 2026

Aceptado: 22 julio 2026

Publicado: 16 septiembre 2026

***Correspondencia:** Jairo Zuluaga. jzuluaga@fctic.org

Resumen

Los biomarcadores se han convertido en un elemento central del diseño de ensayos clínicos en oncología, facilitando la estratificación de pacientes, la monitorización en tiempo real de la respuesta al tratamiento, la detección de enfermedad residual mínima (MRD) y la aprobación regulatoria acelerada de terapias dirigidas e inmunoterapias. Aunque los marcadores tradicionales basados en tejido (como PD-L1, HER2 y EGFR) siguen siendo esenciales, las tecnologías emergentes mínimamente invasivas —especialmente la biopsia líquida y los enfoques multiómicos— están transformando la oncología de precisión. Esta revisión narrativa sintetiza los avances en biomarcadores actuales y de reciente desarrollo en ensayos oncológicos. Sus aplicaciones abarcan la detección precoz del cáncer, el enriquecimiento de ensayos, la monitorización farmacodinámica, la vigilancia de la MRD y las estrategias de tratamiento adaptativo en tumores sólidos (pulmón, mama, colorrectal, ginecológicos y otros). Se revisan los marcos regulatorios, incluidos el Programa de Cualificación de Biomarcadores de la FDA y las guías actualizadas de bioanálisis, junto con ejemplos del mundo real, como las decisiones adyuvantes guiadas por ctDNA, los ensayos tejido-agnósticos y la predicción mejorada por IA de la respuesta a la inmunoterapia. A pesar de los avances, persisten desafíos importantes, como la estandarización de los ensayos, la sensibilidad en contextos de baja fracción tumoral, el coste, el acceso equitativo y la integración en diseños de ensayos globales. Las direcciones futuras destacan la integración multimodal

Med 2026; 48(2): 330-339

https://doi.org/10.56050/RM-48-2-15

www.revistamedicina.net

© 2026 Los autores. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia **Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)**. Publicado con index en nombre de Academia Nacional de Medicina de Colombia.

(ctDNA + proteínas + imagen por IA), los ensayos adaptativos y descentralizados guiados por biomarcadores, y los enfoques centrados en el paciente tipo N-of-1. Al aprovechar estas herramientas emergentes, los ensayos oncológicos pueden volverse más eficientes, reducir la carga para los pacientes y acelerar la administración de terapias personalizadas.

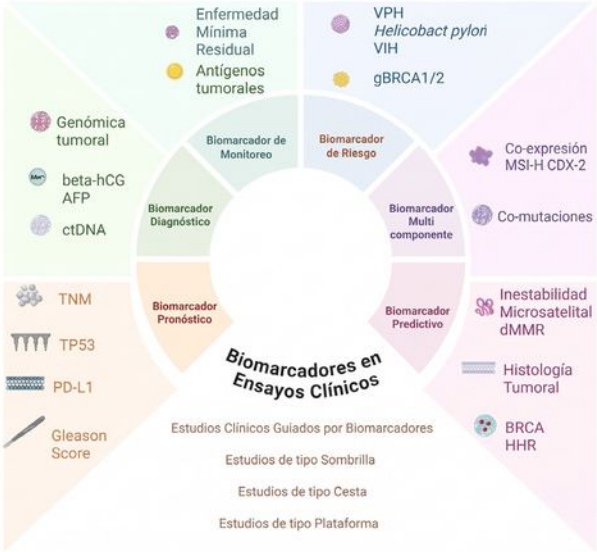
Palabras clave: Biomarcadores. Enfermedad residual mínima. Ensayos clínicos oncológicos. Oncología de precisión. Biopsia líquida.

Abstract

Biomarkers have become central to oncology clinical trial design, facilitating patient stratification, real-time monitoring of treatment response, detection of minimal residual disease (MRD), and accelerated regulatory approval of targeted and immunotherapies. While traditional tissue-based markers (e.g., PD-L1, HER2, EGFR) remain essential, emerging minimally invasive technologies—particularly liquid biopsy and multi-omics approaches—are transforming precision oncology. This narrative review synthesizes advances on current and new biomarkers in oncology trials. Applications span early cancer detection, trial enrichment, pharmacodynamic monitoring, MRD surveillance, and adaptive treatment strategies across solid tumors (lung, breast, colorectal, gynecological, and others). Regulatory frameworks, including the FDA Biomarker Qualification Program and updated bioanalytical guidance, are reviewed alongside real-world examples such as ctDNA-guided adjuvant decisions, tissue-agnostic trials, and AI-enhanced prediction of immunotherapy response. Despite progress, key challenges include assay standardization, sensitivity in low-tumor-fraction settings, cost, equitable access, and integration into global trial designs. Future directions include multimodal integration (ctDNA + proteins + AI imaging), biomarker-driven, adaptive, and decentralized trials, and patient-centered N-of-1 approaches. By leveraging these emerging tools, oncology trials can become more efficient, reduce patient burden, and accelerate the delivery of personalized therapies.

Keywords: Biomarkers. MRD. Oncology clinical trials. Precision oncology. Liquid biopsy.

Resumen gráfico



Puntos clave

- Los biomarcadores han transformado el diseño de ensayos clínicos en oncología al permitir la estratificación de pacientes, la monitorización de respuesta y el uso de desenlaces subrogados que aceleran las aprobaciones regulatorias.
- La biopsia líquida, los enfoques multi-ómicos y la inteligencia artificial están impulsando el desarrollo de biomarcadores compuestos más precisos y mínimamente invasivos.
- Los criterios de valoración subrogados razonablemente probables representan una herramienta clave para la aprobación acelerada, aunque requieren confirmación posterior mediante ensayos clínicos.
- Persisten importantes desafíos en la implementación de biomarcadores, incluyendo la estandarización de ensayos, la equidad en el acceso y la validación prospectiva de su utilidad clínica.
- El futuro de la oncología de precisión apunta hacia la integración multimodal de datos (ctDNA + imagen + IA), ensayos adaptativos descentralizados y enfoques personalizados tipo N-of-1.

Introducción

Los biomarcadores desempeñan un papel clave en la oncología de precisión a lo largo de todas las etapas de la enfermedad. El paradigma del desarrollo farmacológico ha virado de la perspectiva histológica, a la molecular, de la mano de la secuenciación de siguiente generación, permitiendo la evolución de los estudios clínicos convencionales a nuevos diseños de estudios, entre los que se encuentran los estudios clínicos guiados por biomarcadores y, finalmente, estudios de medicina de precisión centrados en el paciente (N-of-1) en el cual el paciente recibe una fármaco o combinación de fármacos personalizada y adaptada a sus biomarcadores[1,2]; en el mismo sentido, los desenlaces oncológicos tradicionales como la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG), vienen siendo complementados o incluso reemplazados por estrategias basadas en biomarcadores que permiten agilizar la toma de decisiones, reclutamiento de cohortes enriquecidas con un menor tamaño muestral, así como aprobaciones regulatorias más rápidas. Esta revisión narrativa se enfoca en los biomarcadores en oncología clínica, su contextualización (selección y monitorización del paciente, desenlace subrogado), las consideraciones regulatorias y los retos para su implementación.

A pesar de los importantes avances en el desarrollo y la aplicación de biomarcadores en oncología, la implementación de ensayos clínicos guiados por biomarcadores sigue enfrentando desafíos significativos. Estos obstáculos abarcan desde aspectos técnicos y metodológicos hasta barreras regulatorias, económicas y de equidad, que pueden limitar tanto la validez de los resultados como su aplicabilidad en la práctica clínica. La **Tabla 1** resume los principales desafíos y limitaciones que deben considerarse en el diseño e interpretación de este tipo de ensayos.

Rol y clasificación de los biomarcadores del cáncer

Un biomarcador se define como cualquier marcador biológico, independientemente de su origen (sangre, tejido, imagen diagnóstica, etc.) y de su naturaleza (microARN, anticuerpo, péptidos o firma genética/proteómica/metabolómica, etc.), que caracteriza un proceso biológico normal o anormal, así como una enfermedad[3,4]. Los biomarcadores pueden ser usados en múltiples escenarios clínicos, incluyendo la estimación del riesgo de una enfermedad, tamización, diagnóstico diferencial, así como modificadores de respuesta, factores predictivos y monitoría de la enfermedad durante el curso del tratamiento, etc.; su importancia radica en la posibilidad de identificar un grupo de pacientes que se benefician de una intervención terapéutica en lugar de exponer a toda la población[4].

Tabla 1. Principales desafíos y limitaciones en ensayos clínicos guiados por biomarcadores.

	Categoría	Desafío principal	Ejemplos e implicaciones
	Estandarización de ensayos	Heterogeneidad y agotamiento de tejido	Variabilidad en puntos de corte de TMB y sensibilidad de ctDNA
	Diseño estadístico	Riesgo de falsos positivos y multiplicidad	Necesidad de pruebas de interacción
	Aspectos regulatorios	Codesarrollo y validación de **biomarcadores emergentes**	Tamaño muestral limitado y uso de materiales artificiales
	Equidad y acceso	Desigualdades y alto coste	Menor acceso en tumores menos frecuentes y países de bajos ingresos
	Resistencia biológica	Evolución clonal y monitorización seriada	Necesidad de biopsias líquidas repetidas
	Brechas de validación	Poca utilidad prospectiva	Muchos biomarcadores sin datos robustos en ensayos aleatorizados

Biomarcadores diagnósticos y de monitoreo

Los marcadores diagnósticos, usados para detectar o confirmar la presencia de una enfermedad oncológica, incluyen el perfilamiento de la expresión génica en cáncer para segregar a los pacientes en subgrupos con diferentes firmas de células de origen tumoral; adicionalmente, estos marcadores genéticos a menudo se usan para distinguir a pacientes que responden a diferentes terapias dirigidas[5]. Los biomarcadores de monitoreo pueden medirse repetidamente para evaluar el estado del cáncer o detectar los efectos de una intervención médica. El antígeno específico de próstata y el antígeno de cáncer 125 pueden utilizarse como biomarcadores de monitoreo durante la terapia[4,6].

Biomarcadores predictivos y pronósticos

Los biomarcadores predictivos permiten identificar a pacientes con mayor probabilidad de experimentar un efecto (favorable o desfavorable) tras la exposición a una intervención médica que pacientes similares sin dicho biomarcador[4]. Por ejemplo, la diferenciación escamosa en el carcinoma pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) permite identificar a pacientes que no se benefician de la terapia con pemetrexed[7]. La determinación de inestabilidad microsatelital (MSI) o deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento (dMMR) discrimina a pacientes con mayor beneficio en SLP y SG tras recibir inmunoterapia[8-10]; sin embargo, una proporción sustancial presenta resistencia primaria a ICI y muchos más desarrollan resistencia adquirida. Más allá del estado MSI-H/dMMR, no existen biomarcadores predictivos para definir la sensibilidad de estos tumores a la inmunoterapia (IO); estudios recientes han validado nuevas metodologías para determinar el estado dMMR en biopsia líquida[11] y futuros estudios determinarán el rol de firmas genómicas y transcriptómicas en la predicción de la respuesta a la IO[12,13]. En el mismo sentido, la determinación de variantes patogénicas de BRCA1/2 en pacientes con cáncer de mama o del estado del reparo de la recombinación homóloga en pacientes con carcinoma de ovario o de próstata provee información sobre la magnitud del beneficio de los inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP)[14,15]. La identificación de biomarcadores eficaces sigue siendo un desafío importante. En este contexto, las aproximaciones computacionales basadas en machine learning e inteligencia artificial han emergido como herramientas clave para analizar grandes volúmenes de datos clínicos, moleculares, transcriptómicos e imagenológicos. Estas metodologías permiten identificar patrones predictivos complejos, integrar múltiples modalidades de datos y predecir la respuesta individual al tratamiento, tanto con monoterapias como con combinaciones farmacológicas[16].

No obstante, persisten limitaciones importantes relacionadas con la reproducibilidad de los modelos, la heterogeneidad tumoral y la traducción clínica de estos hallazgos, lo que subraya la necesidad de seguir desarrollando enfoques más robustos y generalizables.

Los biomarcadores pronósticos se utilizan para identificar la probabilidad incremental (o decreciente) de un desenlace clínico futuro en pacientes con una enfermedad oncológica. Más allá de las variables incluidas en el TNM, un número creciente de marcadores moleculares o firmas tumorales complementa estas características clinicopatológicas[4]. Las mutaciones en BRCA1/2 pueden utilizarse como biomarcadores pronósticos en pacientes con cáncer de mama para evaluar la posibilidad de un segundo cáncer de mama[17]. Las deleciones cromosómicas de 17p y las mutaciones de TP53 pueden utilizarse como biomarcadores pronósticos en pacientes con leucemia linfocítica crónica y para estimar la probabilidad de muerte[18,19]. La escala de Gleason puede utilizarse como biomarcador pronóstico en pacientes con CP para evaluar la posibilidad de progresión de la enfermedad[20,21].

Biomarcadores emergentes, especialmente los derivados de la biopsia líquida, pueden ser capturados longitudinalmente de forma no invasiva y ofrecen información sobre la heterogeneidad tumoral y la resistencia terapéutica con valor pronóstico y, en algunos casos, predictivo. En el CPCNP, la detección de alteraciones genómicas accionables en la biopsia líquida no solo permite confirmar el diagnóstico en ausencia de biopsia tisular, sino que también permite seleccionar a los pacientes que se benefician del escalonamiento terapéutico[22]. Actualmente, muchos estudios clínicos permiten o priorizan la incorporación de la biopsia líquida (p.ej., Guardant360, Foundation One Liquid, Labcorpo Plasma Focus) en los criterios de inclusión, particularmente en tumores avanzados/metastásicos[23,24].

De forma recurrente, los marcadores pronósticos se usan como criterio de elegibilidad en los estudios clínicos para identificar a pacientes con mayor probabilidad de un evento clínico o de progresión de la enfermedad; si los participantes incluidos presentan una alta tasa de eventos a lo largo del estudio, el poder del estudio para detectar cualquier nivel dado de reducción del riesgo relativo aumentará. En igual sentido, los patrocinadores de los estudios usan una variedad de estrategias para enriquecer la población del estudio, seleccionando un subgrupo de pacientes en los cuales el efecto potencial de un fármaco pueda ser demostrado más fácilmente; la incorporación de biomarcadores pronósticos en los criterios de inclusión y estratificación de individuos que participan en investigación clínica, junto con factores predictivos y estrategias para disminuir la variabilidad, son las tres categorías principales de estrategias de enriquecimiento usadas en el contexto de estudios aleatorizados controlados. Los estudios de reducción del riesgo de cáncer tienen una mayor tasa de éxito si incluyen participantes de alto riesgo de estos eventos. Por ejemplo, el tamoxifeno fue evaluado en 13.388 mujeres de alto riesgo de desarrollar cáncer de mama (según el modelo de Gail); el estudio demostró una reducción del 44% en el riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama[25]. En cambio, un estudio de pacientes con un cuarto del riesgo de la población del estudio NSABP P-1 requeriría un tamaño muestral sustancialmente mayor (alrededor de 20.000 pacientes)[26].

Los biomarcadores pronósticos y predictivos cumplen funciones distintas en la evaluación de pacientes oncológicos. Un biomarcador pronóstico indica la probabilidad de que ocurra un evento clínico, como la recurrencia o la progresión de la enfermedad, independientemente del tratamiento recibido. En cambio, un biomarcador predictivo permite identificar a los pacientes con mayor probabilidad de alcanzar un desenlace específico con un tratamiento determinado. Aunque algunos biomarcadores pueden ser tanto pronósticos como predictivos, su diferenciación requiere comparar los resultados entre pacientes tratados y no tratados (o con tratamiento estándar), ya que analizar únicamente el grupo tratado puede llevar a interpretaciones erróneas. Por ejemplo, una diferencia en la supervivencia

según el estado del biomarcador en pacientes que reciben terapia experimental podría interpretarse erróneamente como un efecto predictivo cuando, en realidad, se trata solo de un efecto pronóstico que también se observa con el tratamiento estándar. La identificación de un biomarcador predictivo suele requerir evidencia de interacción tratamiento-biomarcador, ya sea cuantitativa (diferencia en la magnitud del beneficio) o cualitativa (beneficio en un subgrupo y ausencia o daño en el otro). Esta distinción es fundamental para la toma de decisiones clínicas personalizadas, especialmente en oncología, donde el uso incorrecto de un biomarcador pronóstico como si fuera predictivo puede llevar a seleccionar tratamientos inadecuados en ciertos subgrupos de pacientes[27].

Biomarcadores multicomponente

Los biomarcadores multicomponentes (BMC) incorporan un conjunto de biomarcadores individuales que pueden incluso derivarse de diferentes métodos diagnósticos (p.ej., inmunohistoquímica, genómica); estos son aplicables en situaciones donde la medición de un único biomarcador no es suficiente para capturar la característica de interés. Conceptualmente, se dividen en dos grupos: Los BMC integrativos y los múltiples; los primeros obedecen a un algoritmo matemático que procesa un conjunto de mediciones de biomarcadores para producir un único valor cuantitativo con cierto significado, mientras que los segundos consideran un conjunto definido de mediciones de biomarcadores para producir un conjunto de patrones o un resultado categórico[4,28], como la evaluación de la coexpresión de CDX-2 en pacientes con cáncer colorrectal y MSI-H, que parece tener un rol predictivo prometedor en definir la población más sensible a terapia con ICI[29] o la determinación de mutaciones en AKT1 y CDH1 que predicen resistencia primaria a ICIs[30].

Desenlaces subrogados razonablemente probables

Es un marcador intermedio que cuenta con una sólida base científica (mecanicista o epidemiológica) y hace razonable esperar que modificarlo se traduzca en un beneficio clínico real. Sin embargo, aún no dispone de evidencia clínica suficiente para considerarse un criterio subrogado validado. Se utiliza principalmente para otorgar aprobaciones aceleradas de medicamentos (y, en algunos casos, de dispositivos médicos). A cambio, la agencia reguladora (FDA, EMA) exige la realización de estudios confirmatorios posteriores a la comercialización para demostrar que el beneficio clínico esperado se produce de hecho.

En los ensayos clínicos oncológicos, los criterios de valoración subrogados se utilizan con frecuencia para acelerar el desarrollo de fármacos, especialmente en contextos en los que demostrar un beneficio clínico directo (como la supervivencia global) requeriría un seguimiento prolongado y poblaciones de pacientes de gran tamaño. Las agencias reguladoras, incluida la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), han establecido un marco para categorizar los criterios de valoración subrogados según su nivel de validación clínica. Entre ellos, los criterios de valoración subrogados razonablemente probables se definen como medidas respaldadas por una sólida justificación mecanicista y/o epidemiológica, de modo que se espera que un efecto sobre el criterio subrogado esté correlacionado con un resultado clínicamente relevante. Sin embargo, estos criterios carecen de datos clínicos suficientes para considerarlos plenamente validados como subrogados.

Los criterios de valoración de subrogación razonablemente probables se aceptan mediante la vía de aprobación acelerada de la FDA para medicamentos destinados al tratamiento de afecciones graves o potencialmente mortales que proporcionan un beneficio terapéutico significativo en comparación con las terapias disponibles. La aprobación puede concederse con base en un efecto sobre un criterio de valoración subrogado que sea razonablemente probable que prediga un beneficio clínico, o sobre un criterio de valoración clínico intermedio que pueda medirse antes de la morbilidad o mortalidad irreversibles y que sea razonablemente probable que

prediga un efecto sobre estas o sobre otro beneficio clínico. Este enfoque permite un acceso más temprano de los pacientes a terapias prometedoras, especialmente en oncología, donde la rápida progresión de la enfermedad suele limitar la viabilidad de los diseños de ensayos tradicionales basados únicamente en resultados clínicos[4]. A pesar de su utilidad, los criterios de valoración de subrogados razonablemente probables no proporcionan evidencia directa de beneficio clínico y, en ocasiones, han fallado en predecir mejoras reales en los resultados de los pacientes. Esta limitación resalta la necesidad crítica de realizar ensayos confirmatorios postcomercialización para verificar y describir el efecto previsto sobre la morbilidad o la mortalidad irreversibles u otro beneficio clínico. En oncología, biomarcadores como la depuración de ADN tumoral circulante (ctDNA)[31,32], la carga mutacional tumoral (TMB)[33] o métricas de respuesta radiográfica se evalúan cada vez más como criterios de valoración subrogados razonablemente probables, aunque su valor predictivo debe evaluarse de manera rigurosa dentro del contexto específico de cada enfermedad y de su historia natural[4,34].

La gran cantidad de información publicada exige una evaluación rigurosa de los biomarcadores antes de incorporarlos a la práctica clínica. Esta evaluación incluye una validación analítica, una validación clínica y una evaluación de utilidad clínica[3]. En la práctica, ningún biomarcador tiene un desempeño clínico y analítico perfecto. La mayoría de las fallas en el laboratorio clínico se deben a errores en la fase preanalítica de las muestras; esta variabilidad produce efectos significativos en los análisis posteriores, y el control de estas variables resulta fundamental para el uso futuro de bioespecímenes en la práctica clínica convencional[35]. El Biospecimen Reporting for Improved Study Quality (BRISQ) y el REporting recommendations for tumor MARKer (REMARK) proporcionan guías que promueven la estandarización y el reporte completo y transparente, incluyendo aspectos preanalíticos y analíticos relacionados con factores pronósticos potenciales[36,37].

Biomarcadores de respuesta

Un biomarcador de respuesta es aquel que se utiliza para demostrar que ha ocurrido una respuesta biológica, potencialmente beneficiosa o perjudicial, en un individuo expuesto a una intervención médica o a un agente ambiental. Se distinguen dos tipos principales de biomarcadores de respuesta. Los biomarcadores farmacodinámicos indican la actividad biológica de una intervención, generalmente farmacológica, sin que necesariamente se puedan extraer conclusiones sobre su eficacia ni sobre el desenlace de la enfermedad, ni se establezca una relación con un mecanismo de acción conocido. Entre sus posibles usos se encuentran establecer una prueba de concepto, ayudar en la selección de dosis o medir la respuesta a productos médicos o agentes ambientales, incluido su uso como medida del daño potencial. En algunos casos, estas medidas pueden constituir criterios de valoración secundarios en ensayos clínicos y describirse en la ficha técnica del producto[34]. De otro lado, los criterios de valoración subrogados (biomarcadores subrogados) se utilizan en ensayos clínicos como sustituto de una medida directa de un desenlace clínico del paciente; un criterio de valoración subrogado no mide por sí mismo el beneficio clínico de interés principal, sino que se espera que prediga dicho beneficio o daño clínico sobre la base de evidencia epidemiológica, terapéutica, fisiopatológica u otra evidencia científica[4]. Recientemente, los neutrófilos estimulados con interferón predicen la respuesta a la IO en pacientes con cáncer de pulmón y melanoma[38].

Desde el punto de vista regulatorio de Estados Unidos, los criterios de valoración subrogados y los potenciales criterios subrogados pueden clasificarse según su nivel de validación clínica en:

- Criterio de valoración subrogado validado,
- Criterio de valoración subrogado razonablemente probable,
- Criterio de valoración subrogado candidato,

En el contexto de los ensayos de cribado oncológico, el uso de criterios de valoración subrogados representa una estrategia prometedora para superar las limitaciones de los ensayos tradicionales basados en la mortalidad específica por cáncer, que suelen requerir poblaciones muy grandes y un seguimiento prolongado. Según Webb y colaboradores, un criterio de valoración subrogado en ensayos de cribado debe ser medible antes de la mortalidad por cáncer, predecir de forma fiable la reducción de la mortalidad específica y mediar en el efecto del cribado sobre este desenlace. Entre los candidatos más prometedores se encuentra la reducción de la incidencia de enfermedad en estadios avanzados (III-IV), que captura el principio fundamental de la detección precoz: diagnosticar el cáncer en fases más tempranas permite iniciar el tratamiento antes y mejorar la supervivencia. Esta aproximación se ha evaluado en ensayos emblemáticos de cribado de mama (mamografía), de pulmón (TC de baja dosis) y de colon, en los que la reducción de la incidencia de enfermedad avanzada se ha correlacionado positivamente con la disminución de la mortalidad específica. No obstante, como señalan los autores, la relación cuantitativa entre la reducción de estadios avanzados y la reducción de la mortalidad es específica de cada tipo de cáncer y depende de la eficacia del tratamiento en estadios avanzados, la cual evoluciona con el tiempo. Además, el uso de modelos de desplazamiento de estadio (*stage-shift*) permite predecir la mortalidad a partir de la distribución de estadios observada en un momento intermedio del ensayo, ofreciendo una alternativa más matizada que el simple recuento de casos en estadio avanzado[39,40]. El empleo de estos criterios de valoración subrogados puede reducir sustancialmente el tamaño, la duración y el coste de los ensayos, acelerando así la evaluación y la implementación de nuevas tecnologías de cribado, incluidas las pruebas de detección precoz multicáncer (MCED)[41]. La validación rigurosa de estos subrogados sigue siendo un desafío, ya que requiere evidencia de múltiples ensayos y consideraciones específicas sobre sesgos como el sobrediagnóstico y el sesgo de adelanto diagnóstico[40].

Conclusiones

Los biomarcadores han transformado radicalmente los ensayos clínicos oncológicos, permitiendo enfoques de precisión eficientes que brindan beneficios significativos a poblaciones específicas de pacientes, evitando para otras una toxicidad innecesaria. El éxito requiere una validación rigurosa, protocolos maestros colaborativos, agilidad regulatoria y atención a las barreras de implementación. A medida que avanzan tecnologías como la biopsia líquida y la IA, los biomarcadores optimizarán aún más la eficiencia de los ensayos, acelerarán las aprobaciones y personalizarán la atención, mejorando en última instancia los resultados para los pacientes en todo el mundo. Es imperativo seguir invirtiendo en la estandarización, el acceso equitativo y los ensayos prospectivos de utilidad. Esta evaluación, basada en la literatura, ofrece una perspectiva sobre los diferentes tipos de biomarcadores relevantes en oncología y sobre cómo integrarlos en la práctica clínica e investigativa. El máximo aprovechamiento de los datos de biomarcadores requiere la integración transdisciplinar de especialistas en oncología, en biomarcadores y en analistas de datos de laboratorio con formación en farmacometría.

Financiación

El presente trabajo no recibió financiación externa

Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de forma equitativa en la concepción y diseño de la revisión, la búsqueda y análisis de la literatura científica, así como en la redacción y revisión final del manuscrito. Todos se hacen responsables por su contenido.

Conflicto de interés

Andrés F. Cardona es miembro fundador de la Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer y ha recibido estipendios para investigación de Guardant Health, Foundation Medicine y Thermo Fisher Scientific.

Uso de herramientas de inteligencia artificial

Los autores declaran que no se ha utilizado ninguna herramienta de inteligencia artificial en la redacción, análisis o revisión de este artículo.

Referencias

1. Sicklick JK, Kato S, Okamura R, Patel H, Nikanjam M, Fanta PT, et al. Molecular profiling of advanced malignancies guides first-line N-of-1 treatments in the I-PREDICT treatment-naïve study. Genome Med. 2021 Dec 1;13(1). Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13073-021-00969-w
2. Sicklick JK, Kato S, Okamura R, Schwaederle M, Hahn ME, Williams CB, et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. Nat Med. 2019 May 1;25(5):744–50. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41591-019-0407-5
3. Henry NL, Hayes DF. Cancer biomarkers. Mol Oncol. 2012;6(2):140–6. Disponible en: https://doi.org/10.1016/J.MOLONC.2012.01.010
4. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); Bethesda (MD): National Institutes of Health (US). BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. 2016.
5. IASLC Atlas of Molecular Testing for Targeted Therapy in Lung Cancer | IASLC [Internet]. [cited 2026 Apr 6]. Available from: https://www.iaslc.org/iaslc-atlas-molecular-testing-targeted-therapy-lung-cancer
6. Abdulla A, Leslie SW. Biomarker Assays for Elevated Prostate-Specific Antigen Risk Analysis. StatPearls. 2026 Jan 31.
7. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. Oncologist. 2009 Mar 1;14(3):253–63. Disponible en: https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0232
8. Landre T, Des Guetz G. Microsatellite instability-high status as a pan-cancer biomarker for immunotherapy efficacy. Cancer Immunol Immunother. 2025 Mar 1; 74(4). Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00262-025-03980-x
9. Marabelle A, O'Malley DM, Hendifar AE, Ascierto PA, Motola-Kuba D, Penel N, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high and mismatch-repair-deficient advanced solid tumors: updated results of the KEYNOTE-158 trial. Nat Cancer. 2025 Feb 1; 6(2):253–8. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s43018-024-00894-y
10. André T, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. Annals of Oncology. 2022 Oct 1;33(10):1052–60. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.06.008
11. Lin DI, Quintanilha JCF, Danziger N, Lang L, Levitan D, Hayne C, et al. Pan-tumor validation of a NGS fraction-based MSI analysis as a predictor of response to Pembrolizumab. NPJ Precis Oncol. 2024 Dec 1; 8(1). Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41698-024-00679-7
12. Ambrosini M, Manca P, Nasca V, Sciortino C, Ghelardi F, Seligmann JF, et al. Epidemiology, pathogenesis, biology and evolving management of MSI-H/dMMR cancers. Nat Rev Clin Oncol. 2025 Jun 1;22(6):385–407. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41571-025-01015-z
13. Johannet P, Rousseau B, Aghajanian C, Foote MB, Diaz LA. Therapeutic targeting of mismatch repair-deficient cancers. Nat Rev Clin Oncol. 2025 Oct 1;22(10): 734–59. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41571-025-01054-6
14. Spratt DE, An Y, Bitting R, Chapin B, Cheng HH, Cho SY, et al. NCCN Guidelines Version 5.2026 Prostate Cancer NCCN Guidelines Panel Disclosures [Internet]. 2026 [cited 2026 Apr 6]. Available from: www.nccn.org/home/
15. Rashmi Kumar N, Schonfeld R, Gradishar WJ, Lurie RH, Moran MS, Abraham J, et al. NCCN Guidelines Version 2.2026 Breast Cancer [Internet]. 2026 [cited 2026 Apr 6]. Available from: https://www.nccn.org/
16. Wang X, Nguyen J, Nader K, Miihkinen M, Wall P, Singhal A, et al. Discovery of predictive biomarkers for cancer therapy through computational approaches. Nat Rev Clin Oncol. 2026 Mar 1;23(3). Disponible en: https://doi.org/10.1038/S41571-025-01109-8
17. Basu NN, Ingham S, Hodson J, Lalloo F, Bulman M, Howell A, et al. Risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a 30-year semi-prospective analysis. Fam Cancer. 2015 Aug 4;14(4):531–8. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s10689-015-9825-9
18. Shanafelt TD, Witzig TE, Fink SR, Jenkins RB, Paternoster SF, Smoley SA, et al. Prospective evaluation of clonal evolution during long-term follow-up of patients with untreated early-stage chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2006 Oct 1;24(28):4634–41. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.9492
19. Gonzalez D, Martinez P, Wade R, Hockley S, Oscier D, Matutes E, et al. Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the LRF CLL4 trial. J Clin Oncol. 2011 Jun 1;29(16):2223–9. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.0838
20. Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. Diagn Pathol. 2016 Mar 9;11(1). Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13000-016-0478-2.
21. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol. 2016;40(2):244–52. Disponible en: https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000530.
22. Stensland EM, Stensgaard S, Eide IJZ, Nilssen Y, Horndalsveen H, Cicenas S, et al. Upfront treatment with osimertinib in lung cancer patients with and without active brain metastases, and the role of ctDNA as a biomarker; a phase II clinical trial (the FIOL study). Lung Cancer. 2026 Apr 1;214. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2026.109338

23. Dy GK, Govindan R, Velcheti V, Falchook GS, Italiano A, Wolf J, et al. Long-Term Outcomes and Molecular Correlates of Sotorasib Efficacy in Patients With Pretreated KRAS G12C-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: 2-Year Analysis of CodeBreaK 100. J Clin Oncol. 2023 Jun 20;41(18):3311–7. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.22.02524
24. Peters S, Dziadziuszko R, Morabito A, Felip E, Gadgeel SM, Cheema P, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in advanced or metastatic NSCLC with high blood-based tumor mutational burden: primary analysis of BFAST cohort C randomized phase 3 trial. Nat Med. 2022 Sep 1;28(9):1831–9. Disponible en: https://doi.org/10.1038/S41591-022-01933-W
25. Wolmark N, Dunn BK. The role of tamoxifen in breast cancer prevention: issues sparked by the NSABP Breast Cancer Prevention Trial (P-1). Ann N Y Acad Sci. 2001; 949:99–108. Disponible en: https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb04007.x
26. Fda, Cder, Clampet, Jennifer. Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Determination of Effectiveness of Human Drugs and Biological Products Guidance for Industry [Internet]. 2019 [cited 2026 Apr 7]. Available from: https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htmand/ or https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm
27. Oldenhuis CNAM, Oosting SF, Gietema JA, de Vries EGE. Prognostic versus predictive value of biomarkers in oncology. Eur J Cancer. 2008 May;44(7):946–53. Disponible en: https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2008.03.006
28. Pecci F, Li H, Di Federico A, Wu J, Chen H, Gariazzo E, et al. First-Line MET Tyrosine Kinase Inhibitors versus Immunotherapy ± Chemotherapy for Patients with MET Exon 14 Skipping Mutant Metastatic NSCLC. Clin Cancer Res. 2025 Nov 15;31(22):4802–13. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-25-1735
29. Ziranu P, Pretta A, Pozzari M, Maccioni A, Badiali M, Fanni D, et al. CDX-2 expression correlates with clinical outcomes in MSI-H metastatic colorectal cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. Sci Rep. 2023 Dec 1;13(1). Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41598-023-31538-3
30. Wang Z, Zhang Q, Qi C, Bai Y, Zhao F, Chen H, et al. Combination of AKT1 and CDH1 mutations predicts primary resistance to immunotherapy in dMMR/MSI-H gastrointestinal cancer. J Immunother Cancer. 2022 Jun 15;10(6). Disponible en: https://doi.org/10.1136/JITC-2022-004703
31. Tie J, Wang Y, Loree JM, Cohen JD, Wong R, Price T, et al. Circulating tumor DNA-guided adjuvant therapy in locally advanced colon cancer: the randomized phase 2/3 DYNAMIC-III trial. Nat Med. 2025 Dec 1;31(12): 4291–300. Disponible en: https://doi.org/10.1038/S41591-025-04030-W
32. Valenza C, Saldanha EF, Gong Y, De Placido P, Gritsch D, Ortiz H, et al. Circulating tumor DNA clearance as a predictive biomarker of pathologic complete response in patients with solid tumors treated with neoadjuvant immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Annals of Oncology. 2025 Jul 1;36(7): 726–36. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.03.019
33. Aggarwal C, Ben-Shachar R, Gao Y, Hyun SW, Rivers Z, Epstein C, et al. Assessment of Tumor Mutational Burden and Outcomes in Patients With Diverse Advanced Cancers Treated With Immunotherapy. JAMA Netw Open. 2023 May 1;6(5). Disponible en: https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2023.11181
34. Agyeman AS, Siegel JN, Leptak C. Establishing a Public Resource for Acceptable Surrogate Endpoints to Support FDA Marketing Applications. Front Med (Lausanne). 2022 Feb 18;9. Disponible en: https://doi.org/10.3389/FMED.2022.820990
35. Ellervik C, Vaught J. Preanalytical variables affecting the integrity of human biospecimens in biobanking. Clin Chem. 2015 Jul 1;61(7):914–34. Disponible en: https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.228783
36. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM. REporting recommendations for tumour MARKer prognostic studies (REMARK). Br J Cancer. 2005 Aug 22;93(4):387–91. Disponible en: https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602678
37. Moore HM, Kelly AB, Jewell SD, McShane LM, Clark DP, Greenspan R, et al. Biospecimen reporting for improved study quality (BRISQ). J Proteome Res. 2011 Aug 5; 10(8):3429–38. Disponible en: https://doi.org/10.1021/pr200021n
38. Benguigui M, Cooper TJ, Kalkar P, Schif-Zuck S, Halaban R, Bacchiocchi A, et al. Interferon-stimulated neutrophils as a predictor of immunotherapy response. Cancer Cell. 2024 Feb 12;42(2):253-265.e12. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.12.005
39. Owens L, Gulati R, Etzioni R. Stage Shift as an Endpoint in Cancer Screening Trials: Implications for Evaluating Multicancer Early Detection Tests. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2022 Jul 1;31(7):1298–304. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-22-0024
40. Webb AB, Berg CD, Castle PE, Crosby D, Etzioni R, Kessler LG, et al. Considerations for using potential surrogate endpoints in cancer screening trials. Lancet Oncol. 2024 May 1;25(5):e183–92. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00015-9
41. Chen X, Dong Z, Hubbell E, Kurtzman KN, Oxnard GR, Venn O, et al. Prognostic Significance of Blood-Based Multi-cancer Detection in Plasma Cell-Free DNA. Clin Cancer Res. 2021 Aug 1;27(15):4221–9. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0417

MEDICINA

Artículo de revisión

Ensayos clínicos en niños: cambios que favorecen su ejecución a nivel local y regional

Pediatric clinical trials: advances facilitating their implementation at the local and regional level

Sonia-María Restrepo-Gualteros[1,2,3]*, Luis-Fernando Giraldo-Cadavid[4,5]

[1]Programa de Doctorado en Ciencias Clínicas, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia
[2]Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia (HOMI), Bogotá, Colombia
[3]Departamento de Pediatría, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia
[4]Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia
[5]Programa de Entrenamiento Avanzado en Neumología Intervencionista, Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá, Colombia

Recibido: 19 junio 2026
Aceptado: 22 julio 2026
Publicado: 16 septiembre 2026

***Correspondencia:** Sonia-María Restrepo-Gualteros. directorcientifico@homifundacion.org

Resumen

La investigación clínica en niños se ha consolidado como una necesidad científica y ética en la atención de la salud. Durante años, gran parte de las decisiones terapéuticas en pediatría se apoyó en datos obtenidos en adultos, en el uso fuera de indicación y en la experiencia clínica. Sin embargo, esta situación expuso a la población infantil a la incertidumbre terapéutica y retrasó el acceso a tratamientos evaluados para su edad y su contexto clínico y biológico. En las dos últimas décadas, el campo de la investigación en pediatría ha experimentado cambios progresivos. La regulación internacional ha incorporado procedimientos específicos para evaluar medicamentos en la población pediátrica. La metodología ha avanzado hacia diseños más eficientes, como la extrapolación pediátrica, los diseños adaptativos y los protocolos maestros. Al mismo tiempo, la regulación de los aspectos bioéticos ha permitido que los niños participen en protocolos de investigación, conservando la protección del menor y sus derechos, basándose en un modelo de protección y participación progresiva. A pesar de ello, en Colombia persisten barreras relacionadas con la fragmentación institucional, los plazos regulatorios prolongados, los recursos limitados para la investigación y el trabajo multicéntrico insuficiente. No obstante, el país cuenta con hospitales pediátricos de referencia, grupos de investigación activos con énfasis en

Med 2026; 48(2): 340-349
https://doi.org/10.56050/RM-48-2-16
www.revistamedicina.net

© 2026 Los autores. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia **Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)**. Publicado con index en nombre de Academia Nacional de Medicina de Colombia.

la población pediátrica, experiencia creciente en Buenas Prácticas Clínicas y una base normativa formal que ha permitido fortalecer el desarrollo de la investigación clínica en la población infantil. Este manuscrito analiza los factores que explican la complejidad de los ensayos clínicos pediátricos, revisa los cambios recientes que facilitan su ejecución y discute oportunidades concretas para fortalecer este campo en Colombia, con énfasis en la articulación institucional, las redes colaborativas, las unidades de investigación especializadas, el seguimiento híbrido y las prioridades nacionales de investigación.

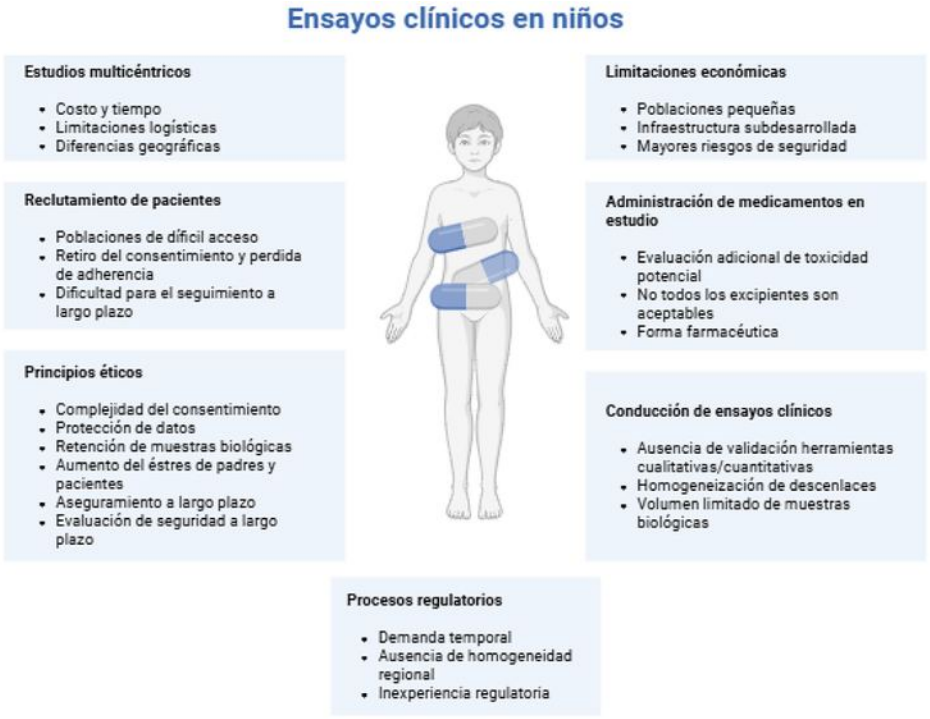
Palabras clave: Ensayos clínicos pediátricos. Colombia. Regulación. Investigación clínica. Bioética. Pediatría.

Abstract

Clinical research in children has become both a scientific and ethical imperative in healthcare. For many years, a substantial proportion of therapeutic decisions in pediatrics relied on data extrapolated from adult populations, off-label use, and clinical experience. However, this approach exposed pediatric patients to therapeutic uncertainty and delayed access to treatments appropriately evaluated for their age and specific clinical and biological context. Over the past two decades, the field of pediatric research has undergone a significant transformation. International regulatory frameworks have established specific requirements for the study of medications in pediatric populations. Methodological approaches have evolved toward more efficient designs, including pediatric extrapolation, adaptive trial designs, and master protocols. Simultaneously, advancements in bioethical regulation have enabled the inclusion of children in research protocols while safeguarding their rights and well-being, based on a model of protection with progressive participation. Despite these advances, important barriers persist in Colombia, including institutional fragmentation, prolonged regulatory timelines, limited research resources, and insufficient multicenter collaboration. Nevertheless, the country has key strengths, including specialized pediatric referral centers, active research groups focused on pediatric populations, growing experience in Good Clinical Practice, and an established regulatory framework that has supported the growth of pediatric clinical research. This manuscript analyzes the factors underlying pediatric clinical trial complexity, reviews recent developments that facilitate their implementation, and discusses concrete opportunities to strengthen this field in Colombia. Particular emphasis is placed on institutional coordination, collaborative research networks, specialized research units, hybrid follow-up models, and the definition of national research priorities.

Keywords: Pediatric clinical trials. Colombia. Regulation. Clinical research. Bioethics. Pediatrics.

Resumen gráfico



Puntos clave

- Los ensayos clínicos pediátricos son necesarios porque los niños presentan diferencias biológicas, metabólicas y de desarrollo que impiden extrapolar directamente los resultados de los estudios en adultos.
- Históricamente, se excluyó a los niños de la investigación por razones protectoras, lo que generó un uso frecuente de medicamentos fuera de indicación y mantuvo la incertidumbre sobre las dosis, la eficacia y la seguridad.
- La participación ética de los niños requiere el consentimiento de los padres, el asentimiento del menor cuando sea posible, una evaluación proporcional del riesgo y protocolos rigurosos adaptados a cada etapa del desarrollo.
- Avances metodológicos recientes, como la extrapolación pediátrica, la farmacometría, los diseños adaptativos y los protocolos maestros, permiten optimizar los recursos y reducir la necesidad de grandes ensayos clínicos en niños.
- En Colombia existe infraestructura hospitalaria y un marco normativo, pero persisten brechas importantes en la capacitación de los comités éticos, en la articulación regulatoria y en el desarrollo de redes multicéntricas para la investigación pediátrica.

Introducción

Los ensayos clínicos en población pediátrica son necesarios para garantizar tratamientos seguros, eficaces y adecuados para cada etapa del desarrollo infantil. Durante décadas, muchos medicamentos usados en niños se indicaron con base en información derivada de estudios en adultos o de la experiencia clínica acumulada, más que en estudios diseñados específicamente para la infancia[1-3]. Esta práctica se justificó, en parte, por una visión protectora de la niñez que asumía que la mejor forma de evitar el daño era mantenerla al margen de la investigación. Con el tiempo, esa exclusión sistemática no

evitó la exposición a medicamentos, sino que trasladó esta situación al ámbito asistencial, donde el uso fuera de indicación se volvió frecuente y la incertidumbre sobre dosis, eficacia y seguridad siguió presente[4-7]. A partir de esta experiencia, la discusión ética cambió de enfoque y se centró en cómo incluir a los niños de manera ética, válida y clínicamente útil en los ensayos clínicos. Este giro se apoyó en principios bien establecidos: dignidad, justicia, protección de poblaciones vulnerables y el valor social del conocimiento, recogidos en documentos como la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO y el Convenio de Oviedo[4,5]. Desde esta perspectiva, la investigación en niños exige protocolos rigurosos, evaluación proporcional del riesgo, consentimiento por representación, asentimiento cuando corresponda y una pregunta científica que justifique su realización[8,9]. En Colombia, este debate adquiere relevancia dado que la infancia colombiana enfrenta problemas de salud que requieren evidencia propia y, por otro lado, el país cuenta con hospitales pediátricos de referencia, grupos de investigación consolidados y un marco regulatorio que permiten desarrollar investigación clínica bajo estándares formales de calidad[10,11]. Aun así, la experiencia regional sigue siendo desigual y gran parte de los ensayos pediátricos en América Latina se concentra en pocas áreas y en centros aislados[9].

Para la escritura de este manuscrito se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed/MEDLINE. La estrategia de búsqueda se diseñó mediante una combinación de términos MeSH (Medical Subject Headings) y términos de texto libre (keywords) en título y resumen, enfocados en tres dominios: 1) población pediátrica ("child" [MeSH], pediatric*), 2) investigación clínica ("drug development", "clinical trials") y 3) innovaciones metodológicas y desafíos ético-regulatorios (extrapolation, "master protocol", "adaptive designs", assent, ethics). La búsqueda se limitó a artículos publicados en los últimos 10 años para capturar la evidencia más reciente sobre cambios regulatorios (ej. Guía ICH E11A) y modelos de investigación emergentes.

Estrategia de búsqueda

((pediatric*[Title/Abstract] OR "child"[MeSH Terms]) AND ("drug development"[Title/Abstract] OR "clinical trial*"[Title/Abstract]) AND (extrapolation[Title/Abstract] OR "master protocol*"[Title/Abstract] OR "adaptive"[Title/Abstract] OR "assent"[Title/Abstract] OR "regulatory"[Title/Abstract] OR "pharmacometric*"[Title/Abstract] OR ("challenges" [Title] OR "opportunities"[Title] OR "barriers"[Title] OR "ethics"[Title]))) Filters: in the last 10 years Sort by: Most Recent

¿Por qué sigue siendo difícil hacer ensayos clínicos en niños?

La complejidad de la realización de los ensayos clínicos pediátricos se origina en la interacción entre la biología, los aspectos éticos y la organización de los servicios. Desde el punto de vista biológico, la infancia no constituye una etapa uniforme. Un neonato, un lactante, un escolar y un adolescente difieren en sus grados de maduración orgánica, metabolismo, composición corporal, respuesta farmacológica y capacidad para manifestar síntomas o eventos adversos. Estas diferencias obligan a realizar ajustes tales como la adecuación de las dosis de los medicamentos, formulaciones especiales, criterios de inclusión específicos, estrategias de seguimiento y desenlaces clínicos para cada subgrupo[1-3]. Por esta razón, un diseño que resulta adecuado para adultos puede carecer de validez o de factibilidad en niños. Estos factores hacen que la transición hacia fases confirmatorias (ensayos clínicos fase III) a gran escala se vea crónicamente ralentizada o incluso paralizada por un "valle de la muerte" metodológico, como fue observado por Price et al.[12] al medir las fases iniciales de los ensayos patrocinados por la industria y comentado por Erceg et al. al referirse a los desafíos de los ensayos clínicos sobre intervenciones terapéuticas farmacológicas en niños[1].

A esta heterogeneidad se suma un problema de frecuencia y de distribución de la enfermedad. Muchas condiciones pediátricas tienen menor prevalencia que en los adultos o se concentran en subpoblaciones pequeñas. Esto hace que las etapas de verificación de los criterios de selección y de reclutamiento sean más lentas, lo que prolonga los plazos del estudio y reduce la probabilidad de alcanzar los tamaños muestrales en un solo centro. De allí surge la importancia de la colaboración multicéntrica y de estrategias metodológicas que permitan trabajar con muestras más pequeñas sin perder de vista la calidad científica[2,13].

La dimensión ética es otro aspecto importante a considerar: la participación de los niños en ensayos clínicos exige el consentimiento de los padres o cuidadores con la custodia y, cuando el desarrollo del menor lo permite, su asentimiento. Este proceso exige valorar la capacidad de comprensión del menor, adaptar el lenguaje de los protocolos a sus necesidades de comunicación, respetar su nivel de madurez y garantizar que la participación responda a una relación razonable entre riesgo y beneficio[4-6,13,14]. La revisión ética, por tanto, debe ser más cuidadosa y específica que en muchos estudios con adultos.

Las barreras logísticas también tienen peso en los ensayos clínicos que incluyen población pediátrica, dado que participar en un ensayo clínico implica visitas, desplazamientos, tiempo dentro del hospital o centros de investigación, coordinación de los horarios escolares y supone además una carga adicional para la familia y para quienes acuden con los pacientes al centro de investigación. Las revisiones recientes describen obstáculos recurrentes, percepción de riesgo, dificultades para comprender el protocolo, desconfianza en el proceso de investigación y sobrecarga operativa para los cuidadores[7,15]. En Colombia, estas barreras se intensifican cuando la atención especializada se concentra en las principales ciudades, lo que obliga a las familias a desplazarse desde otras regiones. Por esta razón, la factibilidad de un ensayo pediátrico depende no solo de su solidez metodológica, sino también de su capacidad para adaptarse a la realidad de los pacientes y sus cuidadores. La **Tabla 1** resume estas diferencias y muestra por qué la investigación pediátrica exige un enfoque propio.

Cambios recientes

En los últimos años, el escenario internacional ha avanzado hacia modelos de investigación pediátrica más eficientes. Uno de los cambios más importantes fue la consolidación de la extrapolación pediátrica. Este enfoque considera que cuando existe suficiente similitud entre adultos y niños en fisiopatología, respuesta al tratamiento y relación exposición-respuesta, no siempre es necesario repetir en los niños todos los estudios de eficacia realizados en adultos. En esos casos, parte de la evidencia previa puede apoyar el desarrollo pediátrico, complementada con información específica sobre dosis, seguridad y aspectos propios del desarrollo[2,12,16,18].

Un avance disruptivo es el uso de la farmacometría y del modelado de exposición-respuesta, sustentados en marcos cuantitativos para la toma de decisiones. En patologías en las que la biología de la enfermedad es comparable entre adultos y niños, las herramientas de simulación permiten predecir el comportamiento de una intervención sin necesidad de ensayos de eficacia a gran escala. El modelado permite ajustar variables en función de factores pronósticos que varían entre poblaciones. Marcos estadísticos recientes permiten cuantificar la incertidumbre y determinar objetivamente el nivel de evidencia necesario para la extrapolación, optimizando el desarrollo clínico sin comprometer la seguridad[19,20].

No obstante, esta capacidad de optimizar la evidencia mediante modelos predictivos no se aplica a todos los casos y se ha complementado con estrategias que permiten a los marcos regulatorios internacionales evolucionar desde un modelo de inclusión tardía hacia una integración temprana y estratégica de la población pediátrica, incluso antes de la finalización de los ensayos en adultos. En Estados Unidos, la FDA Modernization Act de 1997, la Best Pharmaceuticals for Children Act de 2002 y la

Tabla 1. Diferencias entre la investigación clínica en adultos y en niños.

Aspecto	Investigación clínica en adultos	Investigación clínica en niños
Fundamento ético principal	Predomina la autonomía del participante.	Predominan la protección reforzada, el interés superior del niño y la participación progresiva según edad y madurez.
Consentimiento y asentimiento	El consentimiento lo otorga el participante.	Se requiere consentimiento de padres o representantes y, cuando aplica, asentimiento del menor.
Capacidad de decisión	Suele ser plena, salvo alteración cognitiva o clínica.	Varía según edad, desarrollo y contexto clínico.
Vulnerabilidad	Puede presentarse en grupos específicos.	Se considera una población vulnerable desde el punto de vista ético y regulatorio.
Heterogeneidad biológica	Menor variabilidad relacionada con el desarrollo.	Alta variabilidad entre neonatos, lactantes, escolares y adolescentes.
Farmacocinética y farmacodinamia	Más estables y predecibles.	Cambian con la maduración de órganos, el peso y la composición corporal.
Dosis y formulaciones	Dosis más estandarizadas y formulaciones convencionales.	Requieren ajuste por peso, superficie corporal o maduración, y formulaciones adaptadas a la edad.
Objetivos y desenlaces	Se centran en eficacia, seguridad y calidad de vida.	Además de la eficacia deben incluir crecimiento, neurodesarrollo, maduración y efectos a largo plazo.
Evaluación de seguridad	Se enfoca en eventos adversos y comorbilidades del adulto.	Debe valorar el impacto sobre crecimiento, pubertad, desarrollo neurológico, órganos en maduración y eventos adversos tardíos.
Retención y carga logística	Dependen más del propio participante.	Dependen del niño, sus cuidadores, la dinámica familiar, el transporte y el entorno escolar.
Procedimientos y comunicación	Mayor tolerancia a procedimientos y comunicación directa.	Deben minimizarse los procedimientos invasivos y adaptar la comunicación a padres y menores.
Diseño metodológico	Los ensayos convencionales suelen ser factibles.	Se favorecen la extrapolación, los diseños adaptativos, los estudios multicéntricos y los protocolos maestros.
Regulación y revisión ética	Marco regulatorio más amplio y evaluación ética estándar.	Regulación más específica y revisión ética más estricta sobre riesgo mínimo, beneficio potencial y asentimiento. Esto debe compaginarse con flexibilidad sobre el 'riesgo mínimo' en patologías con consecuencias graves ante beneficios terapéuticos o diagnósticos potenciales claros, facilitando la aprobación de riesgos mayores al mínimo en estos casos.
Participación familiar y adherencia	Mayor autonomía en la toma de decisiones y en el tratamiento.	La familia cumple un papel central en decisión, adherencia, seguimiento y reporte de resultados.
Seguimiento y justicia en investigación	El seguimiento puede limitarse al periodo del estudio.	Puede requerir seguimiento prolongado por seguridad tardía y desarrollo. La inclusión histórica en investigación ha sido menor.

Nota: Tabla elaborada por la autora con apoyo de inteligencia artificial generativa, ChatGPT de OpenAI, con base en literatura sobre investigación clínica pediátrica, bioética y regulación aplicable a la población infantil[1,2,4,6,7,10,11,14,15,17,18].

Pediatric Research Equity Act de 2003 impulsaron el estudio de medicamentos en población pediátrica. En Europa, la Paediatric Regulation de 2006 hizo obligatoria la planificación pediátrica de nuevos medicamentos mediante el Paediatric Investigation Plan. La armonización posterior de estos enfoques, junto con la revisión de la guía ICH E11, favoreció programas de desarrollo más racionales y redujo la probabilidad de realizar ensayos clínicos innecesarios[15,18]. De esta manera, la inclusión de niños ha dejado de considerarse un paso tardío y ha pasado a integrarse más temprano en el desarrollo farmacológico. En paralelo, los diseños adaptativos han permitido avances en este sentido. Estos diseños permiten introducir ajustes planificados durante la ejecución del estudio con base en análisis predefinidos, sin comprometer la validez metodológica. En pediatría, esto tiene una utilidad concreta: facilita trabajar con muestras pequeñas, reduce la exposición a estrategias menos favorables y mejora el uso de recursos disponibles[16,21]. Aunque su adopción aún es mayor en áreas como el cuidado crítico y la oncología, su lógica resulta pertinente para muchas preguntas pediátricas en contextos con capacidad limitada de reclutamiento.

Los protocolos maestros también han permitido avances. Los estudios de plataforma, basket y umbrella permiten evaluar múltiples intervenciones, biomarcadores o subgrupos dentro de una misma estructura metodológica. Esta aproximación reduce la posibilidad de duplicidad de procesos, mejora la coordinación entre centros y ofrece una vía eficiente cuando el número de pacientes por institución es bajo[22,23]. Sin embargo, la implementación en Colombia de estos nuevos modelos de investigación en población pediátrica enfrenta una barrera estructural de conocimiento. Existe una brecha urgente en la capacitación técnica de los Comités de Ética en Investigación (CEI) y del ente regulador nacional (INVIMA). Estas entidades suelen carecer del entrenamiento bioestadístico avanzado necesario para evaluar con agilidad modificaciones interinas predefinidas, reglas de parada bayesianas o la complejidad de los protocolos maestros. Como resultado, estas herramientas de vanguardia, diseñadas para acelerar el desarrollo clínico, corren el riesgo de convertirse en cuellos de botella regulatorios. Superar esta barrera exige programas de formación intensiva para los evaluadores éticos y regulatorios, garantizando que el rigor en la protección del menor no sea un obstáculo para la innovación científica.

Otro cambio de fondo en la investigación pediátrica ha sido la incorporación de las opiniones de niños, adolescentes y familias en el diseño de la investigación. Este aspecto ha tenido consecuencias metodológicas y éticas. Pues mejora la claridad de los consentimientos, permite identificar procedimientos innecesarios y orienta la selección de desenlaces clínicamente relevantes para quienes viven la enfermedad[24,25]. Cuando el estudio responde mejor a la experiencia del paciente y del cuidador, también mejora el reclutamiento y la retención de los participantes. De igual manera, los modelos híbridos y descentralizados empezaron a reducir la carga de participar en la investigación. Actividades como el seguimiento remoto, el consentimiento electrónico y la recolección de resultados reportados por pacientes se integran hoy con mayor frecuencia en los ensayos, con ventajas particulares en la población pediátrica[26].

Oportunidades para Colombia

El contexto colombiano muestra una combinación de avances y vacíos. Por un lado, el país cuenta con hospitales pediátricos y universitarios de alta complejidad, especialistas entrenados, grupos de investigación activos y una base normativa formal sustentada en la Resolución 8430 de 1993, la Resolución 2378 de 2008 y las guías del INVIMA para la fiscalización y el seguimiento de protocolos[10,11,27]. Por otro lado, la mera existencia de estas normas no garantiza una red pediátrica robusta para ensayos clínicos. La articulación entre comités de ética, oficinas jurídicas, patrocinadores y centros de investigación sigue siendo un área pendiente. A esto se suma que la puesta en marcha de ensayos pediátricos patrocinados puede sufrir retrasos en las

etapas regulatorias, contractuales y operativas, un problema ya descrito en la literatura reciente[12].

La revisión de las instituciones en Colombia con certificación vigente en Buenas Prácticas Clínicas a septiembre de 2025 permite dar cuenta de que, de las 162 instituciones certificadas por el INVIMA, más del 25% correspondían a centros pediátricos, hospitales generales o instituciones universitarias con capacidad potencial para la atención infantil[28]. Esta proporción indica que Colombia dispone de una base formal para la investigación clínica, pero también muestra que la participación de centros con potencial para incluir a niños y adolescentes aún es reducida. La existencia de una certificación institucional no equivale, por sí misma, a una capacidad operativa sostenida para realizar estudios pediátricos complejos. Para ello se requieren equipos entrenados, aspectos regulatorios articulados, enfermería de investigación, farmacia, soporte metodológico y seguimiento de calidad.

De la misma manera, al revisar la base de datos de ClinicalTrials.gov para estudios con participación de Colombia, filtrados por el grupo etario pediátrico, se identifican estudios enfocados principalmente en infecciones respiratorias, inmunización y asma[29]. Este hallazgo indica que la actividad investigativa registrada aún se concentra en áreas específicas de la pediatría. En este escenario, una prioridad es consolidar unidades institucionales de ensayos clínicos pediátricos que integren los aspectos regulatorios, enfermería de investigación, farmacia, manejo documental, soporte estadístico y procesos administrativos eficientes, a fin de construir redes nacionales y regionales de investigación, con el objetivo de facilitar el reclutamiento de pacientes, la estandarización de los procedimientos y la formulación de preguntas más pertinentes a la realidad colombiana.

Digitalización, seguimiento híbrido y nuevos retos éticos

La digitalización ha permitido que realizar estudios más cercanos a las familias sea una realidad. Los modelos híbridos, que combinan visitas presenciales con seguimiento remoto, reducen los desplazamientos y facilitan la participación de pacientes que viven en lugares alejados de los grandes centros[26]. En un país donde la concentración de los servicios especializados se da en pocas ciudades, este cambio tiene implicaciones directas que favorecen la equidad en la investigación. No obstante, la incorporación de herramientas digitales también obliga a plantear nuevas cuestiones éticas. La privacidad de los datos, la seguridad de la información, la calidad del consentimiento electrónico y el uso responsable de los sistemas de monitoreo deben abordarse con criterios claros y rigurosos. La recomendación de la UNESCO sobre la ética de la inteligencia artificial ofrece principios útiles para orientar estas decisiones e integrar la tecnología sin perder de vista la protección de la infancia y la responsabilidad institucional[30].

Integridad científica y confianza pública

La capacidad de un país para desarrollar ensayos clínicos pediátricos depende de su infraestructura, de la legitimidad de los procesos y de la confianza pública. Esa confianza se construye con integridad científica, transparencia metodológica y un manejo claro de los conflictos de interés. Cuando participan niños, este punto adquiere mayor importancia, porque las familias depositan su decisión en un sistema que debe demostrar credibilidad en cada nivel: investigadores, instituciones, patrocinadores y comités de ética[6,31]. Por esta razón, es clave establecer reglas claras sobre la responsabilidad científica.

Conclusiones

La investigación clínica en niños y su participación en ensayos clínicos han avanzado en los últimos años hacia un modelo centrado en la evidencia específica, la eficiencia metodológica y la protección ética de esta población. Este cambio se apoya en una regulación más clara, en diseños más flexibles, en la participación de pacientes y familias y en el uso creciente de estrategias colaborativas. Para Colombia, el momento es propicio dado que existe una base

institucional, normativa y temática que lo permite. Además, el país requiere fortalecer las unidades de ensayos clínicos pediátricos, ampliar las redes multicéntricas, mejorar la articulación regulatoria, formar talento humano y priorizar las preguntas de investigación alineadas con las necesidades de la infancia. De esta manera, la investigación pediátrica puede dejar de depender de esfuerzos aislados y convertirse en un componente estable del desarrollo científico y asistencial del país.

Financiación

El presente trabajo no recibió financiación externa

Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de igual manera con el material científico e intelectual, análisis de los datos y redacción del manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés con el presente trabajo.

Uso de herramientas de inteligencia artificial

Los autores declaran que no se ha utilizado ninguna herramienta de inteligencia artificial (como ChatGPT, Copilot, Gemini, u otras) en la redacción, análisis o revisión de este artículo.

Referencias

1. Erceg D, Jakirović M, Prgomet L, Madunić M, Turkalj M. Conducting drug treatment trials in children: opportunities and challenges. Pharmaceut Med. 2024;38(3):179-204.
2. Domingues C, Jarak I, Veiga F, Dourado M, Figueiras A. Pediatric drug development: reviewing challenges and opportunities by tracking innovative therapies. Pharmaceutics. 2023;15(10):2431.
3. Singh K, Franson T, McCune S, Jorgensen D, Getz K, Bearer C, et al. Breaking the silence: challenges and opportunities in pediatric drug development. Pediatr Res. 2025;98(3):807-812.
4. UNESCO. Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos. París: UNESCO; 2005.
5. Council of Europe. Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Oviedo: Council of Europe; 1997.
6. Solís Sánchez G, Alcalde Bezhold G, Alfonso Farnós I. Ética en investigación: de los principios a los aspectos prácticos. An Pediatr (Barc). 2023;99(3):195-202.
7. Bencheva V, Mann NK, Rombey T, Pieper D, Schmiedl S. Barriers and facilitators to enrollment in pediatric clinical trials: an overview of systematic reviews. Syst Rev. 2024;13(1):283.
8. Lopez-Baron E, Abbas Q, Caporal P, Agulnik A, Attebery JE, Holloway A, et al. Challenges in institutional ethical review process and approval for international multicenter clinical studies in lower and middle-income countries: the case of PARITY study. Front Pediatr. 2024;12:1460377.
9. Sotelo C, Mikkelsen MK, González-Ramella O, Villarroel M, Kelley M, Edwards M, et al. Clinical trials for children and adolescents with cancer in Latin America. Pediatr Blood Cancer. 2026;73(4):e70136.
10. Colombia. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá: Ministerio de Salud; 1993.
11. Colombia. Ministerio de la Protección Social. Resolución 2378 de 2008, por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2008.
12. Mejía-Aranguré JM, Grijalva-Otero I, Majluf-Cruz A, Cruz-López M, Núñez-Enríquez JC, Salamanca-Gómez FA. Guía para evaluar protocolos de investigación clínica. Cir Cir. 2013;81(4):357-364.
13. Cayouette F, O'Hearn K, Gertsman S, Menon K. Operationalization of assent for research participation in pre-adolescent children: a scoping review. BMC Med Ethics. 2022;23(1):106.
14. Ollivier C, Mulugeta YL, Ruggieri L, Saint-Raymond A, Yao L. Paediatric extrapolation: a necessary paradigm shift. Br J Clin Pharmacol. 2019;85(4):675-679.
15. Baud O. A new section to promote clinical trials and related methodology. Pediatr Res. 2024;95:1664-1665.
16. Baba A, Aregbesola A, Caldwell PHY, Elliott SA, Elsman EBM, Fernandes RM, et al. Developments in the design, conduct, and reporting of child health trials. Pediatrics. 2024;154(1):e2024065799.
17. Price A, Wagner B, Stabinski T, Snyder T, Tchou MJ, Rausch C, et al. Significant delays exist in industry-sponsored pediatric clinical drug trial start-up. Contemp Clin Trials. 2024;145:107687.
18. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH E11A guideline on pediatric extrapolation. Geneva: ICH; 2024.
19. Dumortier T, Heimann G, Fink M. Exposure-response modeling for extrapolation from adult to pediatric patients who differ with respect to prognostic factors: Application to everolimus. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2021;10(6):589-598. Disponible en: https://doi.org/10.1002/psp4.12622
20. Wadsworth I, Hampson LV, Jaki T, Sills GJ, Marson AG, Appleton R. A quantitative framework to inform extrapolation decisions in children. J R Stat Soc Ser A Stat Soc. 2020;183(2):515-534. Disponible en: https://doi.org/10.1111/rssa.12532

21. Gilholm P, Ergetu E, Gelbart B, Raman S, Festa M, Schlapbach LJ, et al. Adaptive clinical trials in pediatric critical care: a systematic review. Pediatr Crit Care Med. 2023;24(9):738-749.
22. Li Y, Nelson R, Izem R, Broglio K, Mundayat R, Gamalo M, et al. Unlocking the potential: a systematic review of master protocol in pediatrics. Ther Innov Regul Sci. 2024;58(4):634-644.
23. Nelson RM, Conklin LS, Komocsar WJ, Chen F, Williamson F, Crandall WV. The role of master protocols in pediatric drug development. Ther Innov Regul Sci. 2022;56(6): 895-902.
24. Berkley JA, Walson JL, Gray G, Russell F, Bhutta ZA, Ashorn P, et al. Strengthening the paediatric clinical trial ecosystem to better inform policy and programmes. Lancet Glob Health. 2025;13(4):e732-e739.
25. Bierer BE, Koppelman E, Croker AK, Hosseinzadeh S, Hovinga C, Joffe S, et al. Engaging children and adolescents in the design and conduct of paediatric research. Front Pediatr. 2024;12:1481754.
26. Lepage S, Conway A, Goodson N, Wicks P, Devane D. Online randomised trials with children: a scoping review. PLoS One. 2023;18(5):e0280965.
27. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Guía para la evaluación y seguimiento de protocolos de investigación / Fiscalización de ensayos clínicos. Bogotá: INVIMA; 2020.
28. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA. Instituciones certificadas en Buenas Prácticas Clínicas a septiembre de 2025 [Internet]. Bogotá: INVIMA, Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos; 2025 [citado 2026 Abr 2]. Disponible en: documento institucional en PDF.
29. ClinicalTrials.gov. Find studies [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; [citado 2026 Abr 2]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/find-studies
30. UNESCO. Recomendación sobre la ética de la inteligencia artificial. París: UNESCO; 2021.
31. Johnston J, Brumbaugh B. Conflict of interest in biomedical research and clinical practice. In: Bioethics Briefing Book [Internet]. Garrison (NY): The Hastings Center; 2022 [citado 2026 Abr 1]. Disponible en: https://www.thehastingscenter.org/briefingbook/conflict-of-interest-in-biomedical-research/

MEDICINA

Artículo de revisión

Diseños adaptativos para ensayos clínicos: revisión de la literatura

Adaptive designs for clinical trials: a literature review

Karen González-Cabrera[1,3], Diego-Felipe Ballen[2,3]*

[1]Programa de Oncología Clínica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia
[2]Unidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología (INC), Bogotá, Colombia
[3]Grupo Oncología Clínica, Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Recibido: 19 junio 2026
Aceptado: 22 julio 2026
Publicado: 16 septiembre 2026

***Correspondencia:** Diego-Felipe Ballen. diegoballenmd@gmail.com

Resumen

Introducción: La oncología de precisión ha multiplicado las hipótesis terapéuticas y fragmentado las poblaciones en subgrupos moleculares, por lo que los ensayos convencionales resultan menos eficientes. Los diseños adaptativos permiten modificar prospectivamente aspectos del estudio con base en análisis interinos, manteniendo validez metodológica si las reglas están pre-especificadas.

Objetivo: Explicar qué son los diseños adaptativos, cómo se planifican y ejecutan, cuáles son sus ventajas y limitaciones frente a los ensayos tradicionales, y cómo se han aplicado de manera ilustrativa en oncología.

Métodos: Revisión narrativa de literatura metodológica, guías regulatorias y ejemplos seleccionados de ensayos oncológicos. Se priorizaron guías de FDA/ICH-EMA, artículos metodológicos y estudios que ilustran tipos frecuentes de adaptación.

Resultados: Los diseños adaptativos emplean datos acumulados durante el ensayo para modificar, de manera pre-especificada el tamaño de muestra, población, desenlaces, razón de aleatorización o intervenciones. Sus principales modalidades incluyen diseños secuenciales por grupos, re-estimación del tamaño muestral, enriquecimiento de población, selección adaptativa de tratamiento o dosis, aleatorización adaptativa y protocolos maestros. Su utilidad potencial es mejorar eficiencia y ética, pero requieren control del error tipo I, comités independientes de monitoreo y protección de la integridad operativa.

Conclusiones: Los diseños adaptativos no son una solución universal ni reemplazan una pregunta clínica bien formulada. Su valor depende de que la adaptación esté justificada, preespecificada, respaldada por

Med 2026; 48(2): 350-357
https://doi.org/10.56050/RM-48-2-17
www.revistamedicina.net

© 2026 Los autores. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia **Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)**. Publicado con index en nombre de Academia Nacional de Medicina de Colombia.

métodos estadísticos adecuados y ejecutada con infraestructura capaz de preservar la validez e interpretabilidad del ensayo.

Palabras clave: Ensayos clínicos adaptativos. Biomarcadores. Neoplasias. Ensayos clínicos. Medicina de precisión.

Abstract

Introduction: Precision oncology has generated numerous therapeutic hypotheses and fragmented patient populations into molecular subgroups, making conventional trials less efficient. Adaptive designs allow prospective modification of study aspects based on interim analyses, provided the rules are prespecified, thereby maintaining methodological validity.

Objective: To explain what adaptive designs are, how they are planned and executed, their advantages and limitations compared to traditional trials, and how they have been applied in oncology.

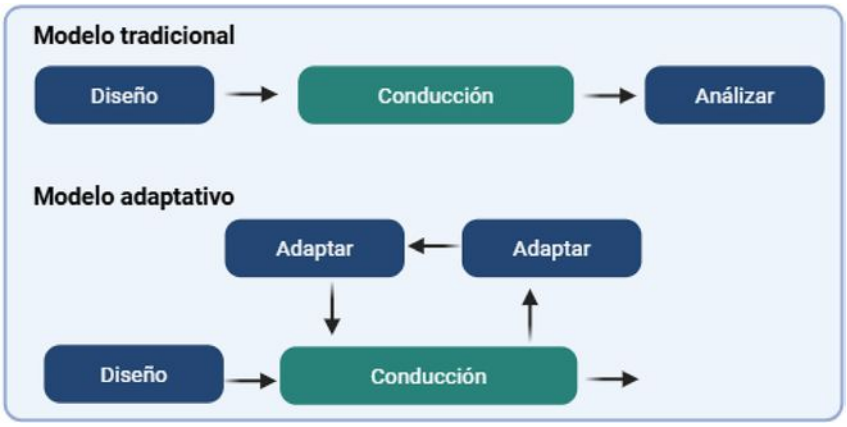
Methods: A narrative review of methodological literature, regulatory guidelines, and selected examples of oncology trials was conducted. FDA/ICH-EMA guidelines, methodological articles, and studies illustrating common types of adaptation were prioritized.

Results: Adaptive designs use data accumulated during the trial to modify, in a pre-specified manner, the sample size, population, outcomes, randomization ratio, or interventions. Its main modalities include cluster-sequential designs, sample-size re-estimation, population enrichment, adaptive treatment or dose selection, adaptive randomization, and master protocols. Their potential utility lies in improving efficiency and ethics, but they require control of type I errors, independent monitoring committees, and protection of operational integrity.

Conclusions: Adaptive designs are not a universal solution, nor do they replace a well-formulated clinical question. Their value depends on the adaptation being justified, pre-specified, supported by appropriate statistical methods, and executed with infrastructure capable of preserving the validity and interpretability of the trial.

Keywords: Adaptive clinical trials. Biomarkers. Neoplasms. Clinical trials. Precision medicine.

Resumen gráfico



Puntos clave	
Definición	**Implicación práctica**
Definición	El diseño adaptativo permite modificaciones prospectivamente planificadas a partir de datos internos del propio ensayo.
Finalidad	Busca responder la pregunta primaria con mayor eficiencia, idealmente en menor tiempo, con menos participantes y menor costo.
Elementos modificables	Pueden adaptarse el tamaño muestral, los desenlaces, la población elegible, la razón de aleatorización y las intervenciones.
Condición metodológica	Las reglas de adaptación, análisis interinos, manejo de multiplicidad y control del error tipo I deben estar definidas antes del inicio.
Riesgo principal	El acceso a datos interinos puede amenazar la integridad del estudio; por ello se recomiendan comités independientes de monitoreo y cortafuegos operativos.

Introducción

La oncología clínica contemporánea se caracteriza por el descubrimiento acelerado de blancos terapéuticos, el desarrollo de nuevos tipos de tratamiento y la adopción de la medicina de precisión. Este avance ha incrementado el número de hipótesis clínicas plausibles por enfermedad y, al mismo tiempo, ha fragmentado las poblaciones en subgrupos moleculares cada vez más pequeños. En ese contexto, los ensayos clínicos convencionales de dos brazos, con tamaños muestrales fijos y una única pregunta por protocolo, pueden resultar ineficientes para generar evidencia oportuna cuando existen múltiples opciones terapéuticas emergentes y biomarcadores potencialmente predictivos. Los diseños adaptativos surgen como una respuesta metodológica para mejorar la eficiencia científica y ética de los ensayos, al permitir modificaciones prospectivamente planificadas en un estudio en curso—por ejemplo, reglas de continuación o futilidad, selección o abandono de brazos, enriquecimiento por biomarcadores o ajustes del tamaño muestral—basadas en información interina, sin comprometer la validez de las inferencias cuando se controlan adecuadamente la multiplicidad y el error de tipo I[1].

Una de las expresiones más visibles de esta tendencia es el desarrollo de protocolos maestros (en inglés, master protocols), que incluyen ensayos tipo canasta (basket), sombrilla (umbrella) y plataforma. Estos marcos comparten una infraestructura común de selección, aleatorización y seguimiento, lo que permite evaluar múltiples terapias, subpoblaciones o incluso enfermedades dentro de un mismo paraguas operativo[2,3]. En oncología, donde la heterogeneidad tumoral y la baja prevalencia de alteraciones accionables son frecuentes, estos protocolos facilitan concentrar el reclutamiento en subgrupos relevantes, reducir duplicaciones logísticas y acelerar la toma de decisiones explícitas sobre la continuación, la modificación o la suspensión de una estrategia terapéutica[3]. Sin embargo, el incremento de la complejidad estadística y operativa hace indispensable distinguir entre adaptaciones preespecificadas y cambios *ad hoc*, así como reportar de forma transparente las reglas de adaptación, los puntos de análisis interino y el manejo de la multiplicidad. Por ello, se han desarrollado guías específicas para mejorar el reporte de los ensayos clínicos que emplean diseños adaptativos[4].

En la práctica, existen experiencias que ilustran distintas familias de adaptabilidad. La plataforma neoadyuvante I-SPY 2 en cáncer de mama incorpora biomarcadores y aleatorización adaptativa para priorizar combinaciones prometedoras y acelerar su transición hacia la confirmación[5]. De manera análoga, ensayos en cáncer de pulmón, como BATTLE, demostraron la factibilidad de integrar la biopsia

tumoral en tiempo real y la asignación adaptativa basada en biomarcadores en pacientes con enfermedad avanzada[6]. En el extremo de la evidencia confirmatoria, el protocolo de la plataforma STAMPEDE en cáncer de próstata ejemplifica la capacidad de evaluar múltiples estrategias en un comparador común, detener brazos por falta de actividad e incorporar nuevos brazos, generando resultados con impacto en la supervivencia y cambios en la práctica clínica[7,8]. Más recientemente, plataformas nacionales de oncología de precisión como NCI-MATCH han mostrado que es posible realizar tamizaje molecular a gran escala y asignar pacientes a múltiples subprotocolos terapéuticos, mientras que en hemato-oncología, el estudio Beat AML ha evidenciado que la integración del perfil genómico con ventanas clínicas críticas puede ser operacionalmente viable[9,10].

A pesar del crecimiento de estos enfoques, la evidencia está dispersa entre tumores, fases, objetivos (señal vs. confirmación) y tipos de adaptación, lo que dificulta que clínicos, epidemiólogos y tomadores de decisiones identifiquen qué componentes aportan mayor valor y en qué escenarios su implementación es más consistente. Por ello, esta revisión de la literatura sintetiza la evidencia disponible sobre ensayos clínicos oncológicos que emplean diseños adaptativos prospectivamente planificados, describiendo las características de los estudios incluidos, los principales hallazgos de eficacia y seguridad reportados y las lecciones metodológicas y operativas relevantes para su adopción y reporte.

Proceso de selección de estudios

Las búsquedas se realizaron en las bases de datos PubMed y EMBASE, complementadas con búsquedas en LILACS/BVS para ampliar la recuperación de la literatura regional y de la terminología en español mediante DeCS/MeSH. Adicionalmente, se consultó la Cochrane Library/CENTRAL para identificar registros de ensayos clínicos y referencias relacionadas. Se realizaron búsquedas suplementarias en Google y se verificaron registros en ClinicalTrials.gov cuando aportaban información operativa relevante sobre el diseño, la implementación o el seguimiento de los estudios.

Resultados

El diseño adaptativo no se define por un único tipo de ensayo, sino por un principio común: utilizar datos acumulados durante el estudio para realizar modificaciones prospectivamente planificadas, sin convertir el protocolo en una secuencia de decisiones improvisadas. Las adaptaciones pueden afectar el tamaño muestral, la población elegible, los desenlaces, la razón de aleatorización, la selección de dosis o de tratamientos y las reglas de detención por eficacia, seguridad o futilidad[1,11-13].

La implementación de un diseño adaptativo exige que el protocolo defina, antes del inicio del estudio, qué análisis interinos se realizarán, qué información se utilizará, quién tendrá acceso a los datos desenmascarados, qué reglas guiarán la adaptación y qué métodos preservarán la validez estadística. En ensayos confirmatorios, las guías regulatorias recomiendan justificar clínicamente la necesidad de adaptar el ensayo, controlar el error tipo I, evaluar el sesgo de las estimaciones, documentar simulaciones cuando sea necesario y proteger la integridad del ensayo mediante comités independientes de monitoreo de datos[4,11,12,14] (**Tabla 1**).

Los diseños adaptativos pueden agruparse de manera práctica según el elemento que modifican. Los diseños secuenciales por grupos permiten detener precozmente un ensayo por eficacia, daño o futilidad; los diseños con reestimación del tamaño muestral corrigen supuestos iniciales imprecisos; los diseños de enriquecimiento modifican la población de interés; la selección adaptativa de dosis o tratamientos permite abandonar brazos poco promisorios; la aleatorización adaptativa modifica la probabilidad de asignación; y los protocolos maestros permiten evaluar múltiples tratamientos, biomarcadores o subestudios dentro de una infraestructura común[2,12-14].

El beneficio potencial no consiste en demostrar automáticamente mejores desenlaces clínicos, sino en

Tabla 1. Principales tipos de diseños adaptativos en oncología y ejemplos ilustrativos.

Tipo de diseño adaptativo	¿Qué adapta?	Para qué sirve	Ejemplo
Análisis interinos con reglas de futilidad o eficacia	Continuar, modificar o detener un brazo del estudio.	Evitar exposición innecesaria a tratamientos sin beneficio y optimizar recursos.	Lung-MAP S1400I cerró por futilidad tras análisis interino[18]
Diseños multibrazo y multietapa (MAMS, por sus siglas en inglés)	Brazos de tratamiento y etapas de evaluación.	Evaluar varias intervenciones frente a un comparador común.	STAMPEDE evaluó múltiples estrategias en cáncer de próstata[7,8]
Aleatorización adaptativa	Probabilidad de asignación a cada tratamiento.	Asignar más pacientes a intervenciones con mayor probabilidad de beneficio.	I-SPY 2 priorizó tratamientos prometedores en cáncer de mama[5,15,16]
Protocolos maestros — basket, umbrella o platform	Subestudios, biomarcadores o cohortes dentro de una misma infraestructura.	Facilitar medicina de precisión en alteraciones moleculares poco frecuentes.	NCI-MATCH asignó pacientes según alteraciones moleculares específicas[9,19]
Asignación genómica rápida	Tratamiento según perfil molecular obtenido durante el curso clínico.	Integrar medicina de precisión cuando la decisión terapéutica no puede retrasarse.	Beat AML asignó pacientes con leucemia mieloide aguda según perfil genómico[10]
Escalamiento adaptativo de dosis en fase I	Nivel de dosis según toxicidad acumulada.	Identificar dosis recomendada con menor exposición a dosis ineficaces o tóxicas.	Estudios con ribociclib, milademetan y berzosertib usaron métodos adaptativos de dosis[20-22]

aumentar la eficiencia del proceso de generación de evidencia, reduciendo tiempos, la exposición a intervenciones de baja probabilidad de beneficio y usando menos recursos al responder a varias preguntas dentro de una misma plataforma. Sin embargo, estas ventajas dependen de una planificación rigurosa; de lo contrario, las adaptaciones pueden introducir sesgo operacional, dificultades éticas en el consentimiento informado, problemas logísticos y errores de interpretación debido a la inflación del error tipo I[1,11-14].

Como ejemplo ilustrativo en oncología, I-SPY 2 utiliza una plataforma neoadyuvante con biomarcadores y aleatorización adaptativa para priorizar esquemas terapéuticos prometedores en cáncer de mama antes de pasar a estudios confirmatorios[5,15,16]. El estudio STAMPEDE muestra otra aplicación: un diseño multibrazo y multi-etapa en cáncer de próstata que permitió evaluar varias intervenciones frente a un comparador común y mantener la plataforma activa mientras se incorporan o cierran brazos según las reglas predefinidas[7,8]. Estos ejemplos muestran que la elección del diseño debe responder a la pregunta clínica, a la fase de desarrollo, a la rapidez con que se obtiene el desenlace y a la capacidad operativa para ejecutar adaptaciones sin comprometer la validez del estudio (**Tabla 2**).

Desventajas y limitaciones de los estudios adaptativos

La complejidad técnica y estadística es la principal limitación de los estudios adaptativos. La generación de hipótesis a partir de los resultados obtenidos incrementa significativamente el error tipo I[13]. La modificación de las intervenciones dificulta el enmascaramiento de los participantes y de los investigadores, lo que incrementa los sesgos y, desde el punto de vista ético, vuelve más compleja la obtención del consentimiento informado. En la

Tabla 2. Ventajas y limitaciones de los diseños adaptativos frente a los ensayos clínicos tradicionales.

Aspecto	Ensayo clínico tradicional	Diseño adaptativo
Planificación	Define tamaño, población, desenlaces e intervenciones antes de iniciar.	Permite cambios preespecificados basados en datos interinos.
Eficiencia	El tamaño muestral se determina al inicio, pero si el efecto real difiere del asumido, puede estar sub o sobre dimensionado.	Puede reducir el tamaño de muestra al asignar pacientes a los brazos más prometedores del estudio
Validez estadística	Control directo del error tipo I. El tamaño de muestra y los desenlaces se fijan a priori y no hay forma de respuesta ante la evidencia que surge durante el desarrollo del estudio.	Riesgo de incremento del error tipo I (falsos positivos). Permite análisis formales intermedios por eficacia o futilidad optimizando el uso de la información acumulada.
Integridad operacional	Menor riesgo de inferir resultados interinos.	Puede generar desenmascaramiento y sesgo; requiere comité independiente y cortafuegos.
Ética y consentimiento	Todos los pacientes aleatorizados reciben el tratamiento asignado	Menos pacientes expuestos a tratamientos ineficaces por la reasignación de grupos
Logística	Más predecible en presupuesto, suministro y operación.	Más compleja: análisis interinos, sistemas de aleatorización, suministro y coordinación.

Tabla 2 se presentan las principales características de los estudios adaptativos frente a los tradicionales, junto con sus ventajas y desventajas.

Discusión

Los estudios incluidos nos muestran que los diseños adaptativos corresponden a un conjunto de estrategias que responden a diferentes problemas clínicos: acelerar la detección de señales de eficacia en escenarios con múltiples hipótesis, sostener comparaciones confirmatorias dentro de una infraestructura flexible, o hacer factible la medicina de precisión cuando la prevalencia de un biomarcador o blanco terapéutico es baja[2,12-14]. Esta heterogeneidad es coherente con el crecimiento documentado de protocolos maestros en Oncología, donde predominan los ensayos tipo canasta, sombrilla y plataforma que han llevado a una aprobación acelerada de terapias en los últimos años, incluyendo el empleo de terapias agnósticas[17]. Su aporte se materializa cuando el diseño se alinea con una pregunta clínica clara y un desenlace medible en el momento oportuno, con reglas preespecificadas y una arquitectura operativa capaz de implementar decisiones intermedias sin comprometer la interpretabilidad. A partir de estos elementos, la decisión de usar un diseño adaptativo debe justificarse frente a las alternativas convencionales, comparando características operativas como potencia, tamaño muestral esperado, probabilidad de detener por futilidad o eficacia una terapia y duración esperada. Además, debe explicarse cómo se preservarán el cegamiento, la independencia de los análisis interinos, la confidencialidad de los datos desenmascarados y la transparencia del reporte[4,11,12,14].

A la luz de estos hallazgos, pueden proponerse implicaciones prácticas. Primero, para contextos donde los desenlaces duros requieren seguimiento prolongado y las posibilidades terapéuticas evolucionan rápido, los diseños de plataforma ofrecen ventajas claras: reducen la duplicación de controles, permiten la continuidad programática y facilitan mantener la relevancia clínica, siempre que las reglas de decisión y los procedimientos de enmienda sean

explícitos[2]. Segundo, cuando se pretende acelerar la señal en subgrupos moleculares, la eficiencia real depende de la tasa efectiva de pacientes que completan el proceso (detección del biomarcador, elegibilidad, asignación y evaluación), de modo que invertir en laboratorios, tiempos y calidad del biomarcador puede ser tan determinante como el método estadístico[6,9]. Tercero, el reporte insuficiente sigue siendo una limitación estructural para la síntesis; sin descripción completa de adaptaciones, cronogramas interinos, manejo de multiplicidad y desviaciones del plan adaptativo, el lector no puede evaluar adecuadamente la validez de las conclusiones ni comparar entre diseños. Las guías enfatizan que la transparencia no es un asunto editorial accesorio, sino un requisito para garantizar la reproducibilidad del estudio[4].

La complejidad técnica y estadística es la principal limitación de los estudios adaptativos. La generación de hipótesis a partir de los resultados obtenidos incrementa significativamente el error tipo I. La modificación de las intervenciones dificulta el enmascaramiento de los participantes y de los investigadores, lo que incrementa los sesgos y, desde el punto de vista ético, vuelve más compleja la obtención del consentimiento informado. En la **Tabla 2** se presentan las principales características de los estudios adaptativos frente a los tradicionales, así como sus ventajas y desventajas.

Esta revisión tiene limitaciones inherentes. La heterogeneidad de tumores, fases y adaptaciones reduce la posibilidad de meta-análisis cuantitativo y orienta la síntesis hacia una comparación estructurada. Además, muchos estudios priorizan los desenlaces tempranos o de señal, por lo que la extrapolación a beneficios definitivos debe hacerse con cautela, particularmente cuando la relación entre desenlace temprano y supervivencia varía según el subtipo y el tratamiento. Finalmente, aunque no se realizó una evaluación formal del riesgo de sesgo (según el alcance definido), la variabilidad en el detalle del reporte puede influir en la interpretación comparativa; este punto refuerza la importancia de estándares de reporte para ensayos adaptativos.

Conclusión

La evidencia disponible sugiere que los diseños adaptativos han dejado de ser una rareza metodológica y se han convertido en un componente central del desarrollo clínico de la oncología, especialmente mediante protocolos maestros y plataformas de precisión. Su aporte más consistente no es mejorar los resultados por sí mismo, sino optimizar el proceso de generación de evidencia, acelerando las decisiones de priorización, sosteniendo los programas de evaluación continua y haciendo viable la asignación dirigida por biomarcadores. El reto para los próximos años es consolidar las capacidades operativas y estándares de reporte que permitan que este diseño eficiente se traduzca en evidencia clínica confiable, interpretable y transferible.

Financiación

El presente trabajo no recibió financiación externa

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés con el presente trabajo.

Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de igual manera con el material científico e intelectual, análisis de los datos y redacción del manuscrito.

Uso de herramientas de inteligencia artificial

Los autores declaran que no se ha utilizado ninguna herramienta de inteligencia artificial (como ChatGPT, Copilot, Gemini, u otras) en la redacción, análisis o revisión de este artículo.

Referencias

1. Bhatt DL, Mehta C. Adaptive designs for clinical trials. N Engl J Med. 2016;375(1):65-74. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMra1510061.
2. Woodcock J, LaVange LM. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both. N Engl J Med. 2017;377(1):62-70. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMra1510062.
3. Park JJH, Siden E, Zoratti MJ, Dron L, Harari O, Singer J, et al. Systematic review of basket trials, umbrella trials,

and platform trials: a landscape analysis of master protocols. Trials. 2019;20(1):572. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13063-019-3664-1.

4. Dimairo M, Pallmann P, Wason J, Todd S, Jaki T, Julious SA, et al. The adaptive designs CONSORT extension statement: a checklist with explanation and elaboration guideline for reporting randomised trials that use an adaptive design. Trials. 2020;21(1):528. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13063-020-04334-x.
5. Barker AD, Sigman CC, Kelloff GJ, Hylton NM, Berry DA, Esserman LJ. I-SPY 2: an adaptive breast cancer trial design in the setting of neoadjuvant chemotherapy. Clin Pharmacol Ther. 2009;86(1):97-100. Disponible en: https://doi.org/10.1038/clpt.2009.68.
6. Kim ES, Herbst RS, Wistuba II, Lee JJ, Blumenschein GR, Tsao A, et al. The BATTLE trial: personalizing therapy for lung cancer. Cancer Discov. 2011;1(1):44-53. Disponible en: https://doi.org/10.1158/2159-8274.CD-10-0010.
7. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer: survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10024):1163-1177. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
8. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. N Engl J Med. 2017;377(4):338-351. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702900.
9. Flaherty KT, Gray RJ, Chen AP, Li S, McShane LM, Patton D, et al. Molecular landscape and actionable alterations in a genomically guided cancer clinical trial: National Cancer Institute Molecular Analysis for Therapy Choice (NCI-MATCH). J Clin Oncol. 2020;38(33):3883-3894. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.19.03010.
10. Burd A, Levine RL, Ruppert AS, Mims AS, Borate U, Stein EM, et al. Precision medicine treatment in acute myeloid leukemia using prospective genomic profiling: feasibility and preliminary efficacy of the Beat AML Master Trial. Nat Med. 2020;26(12):1852-1858. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41591-020-1089-8.
11. U.S. Food and Drug Administration. Adaptive designs for clinical trials of drugs and biologics: guidance for industry. Silver Spring (MD): FDA; 2019.
12. European Medicines Agency. ICH E20 guideline on adaptive designs for clinical trials: Step 2b. Amsterdam: EMA; 2025.
13. Huskins WC, Fowler VG Jr, Evans S. Adaptive designs for clinical trials: application to healthcare epidemiology research. Clin Infect Dis. 2018;66(7):1140-6. Disponible en: https://doi.org/10.1093/cid/cix917.
14. Pallmann P, Bedding AW, Choodari-Oskooei B, Dimairo M, Flight L, Hampson LV, et al. Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them. BMC Med. 2018;16(1):29. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12916-018-1017-7.
15. Rugo HS, Olopade OI, DeMichele A, Yau C, van 't Veer LJ, Buxton MB, et al. Adaptive randomization of veliparib-carboplatin treatment in breast cancer. N Engl J Med. 2016;375(1):23-34. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513749.
16. Nanda R, Liu MC, Yau C, Shatsky R, Pusztai L, Wallace A, et al. Effect of pembrolizumab plus neoadjuvant chemotherapy on pathologic complete response in women with early-stage breast cancer: an analysis of the ongoing phase 2 adaptively randomized I-SPY2 trial. JAMA Oncol. 2020;6(5):676-684. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.6650.
17. Subbiah V, Gouda MA, Ryll B, Burris HA III, Kurzrock R. The evolving landscape of tissue-agnostic therapies in precision oncology. CA Cancer J Clin. 2024;74(5):433-452. Disponible en: https://doi.org/10.3322/caac.21844.
18. Gettinger SN, Redman MW, Bazhenova L, Hirsch FR, Mack PC, Schwartz LH, et al. Nivolumab plus ipilimumab vs nivolumab for previously treated patients with stage IV squamous cell lung cancer: the Lung-MAP S1400I phase 3 randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2021;7(9):1368-1377. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2209.
19. Azad NS, Gray RJ, Overman MJ, Schoenfeld JD, Mitchell EP, Zwiebel JA, et al. Nivolumab is effective in mismatch repair-deficient noncolorectal cancers: results from Arm Z1D-A subprotocol of the NCI-MATCH study. J Clin Oncol. 2020;38(3):214-222. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.19.00818.
20. Infante JR, Cassier PA, Gerecitano JF, Witteveen PO, Chugh R, Ribrag V, et al. A phase I study of the cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor ribociclib in patients with advanced solid tumors and lymphomas. Clin Cancer Res. 2016;22(23):5696-5705. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1248.
21. Sekiguchi N, Kasahara S, Miyamoto T, Kiguchi T, Ohno H, Takagi T, et al. Phase I dose-escalation study of milademetan in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Int J Hematol. 2023;117(1):68-77. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s12185-022-03464-z.
22. Javed SR, Lord S, El Badri S, Harman R, Holmes J, Kamzi F, et al. CHARIOT: a phase I study of berzosertib with chemoradiotherapy in oesophageal and other solid cancers using time to event continual reassessment method. Br J Cancer. 2024;130(3):467-475. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41416-023-02542-1.

MEDICINA

Artículo de revisión

Gestión de datos y estadística en ensayos clínicos

Data management and statistics in clinical trials

Andrés Felipe Patiño-Benavidez[1]*, Javier Amaya-Nieto[2], Giancarlo Buitrago[1,2]

[1]Subdirección de Investigaciones, Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología, Bogotá, Colombia
[2]Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia (UNAL), Bogotá, Colombia

Recibido: 19 junio 2026
Aceptado: 22 julio 2026
Publicado: 16 septiembre 2026

***Correspondencia:** Andrés-Felipe Patiño-Benavidez. apatinob@lacardio.org

Resumen

Los ensayos clínicos controlados son experimentos realizados en seres humanos para evaluar la eficacia y la seguridad de intervenciones en salud bajo condiciones protocolizadas. Aunque su fortaleza metodológica se fundamenta en la asignación de la intervención y, con frecuencia, en la aleatorización, la validez de sus resultados depende también de la calidad con la que se diseñan, capturan, gestionan, analizan y reportan los datos. La gestión de datos clínicos comprende el diseño de formularios de reporte de caso, la definición de diccionarios de datos, la captura electrónica, la validación de campos, la resolución de inconsistencias, la trazabilidad de cambios, el monitoreo de variables críticas, la documentación de eventos adversos y el cierre de la base de datos para análisis. De manera complementaria, el análisis estadístico debe planificarse desde el protocolo mediante un plan de análisis que preespecifique desenlaces, poblaciones de análisis, métodos descriptivos, análisis principales y secundarios, manejo de datos faltantes, evaluación de subgrupos, multiplicidad y análisis de sensibilidad. Este artículo revisa los principales componentes de la gestión de datos y del análisis estadístico en ensayos clínicos, con énfasis en su papel para preservar la integridad del experimento, reducir la flexibilidad analítica, abordar eventos intercurrentes, analizar desenlaces de eficacia y seguridad, y fortalecer la transparencia. Finalmente, se destaca que la reproducibilidad, el registro prospectivo, las guías de reporte, el protocolo, el diccionario de datos y el código analítico son elementos fundamentales para generar evidencia válida, interpretable y útil para la toma de decisiones en salud.

Palabras clave: Ensayos clínicos. Plan de análisis estadístico. Gestión de datos. Estadística médica. Reproducibilidad.

Med 2026; 48(2): 358-367
https://doi.org/10.56050/RM-48-2-18
www.revistamedicina.net

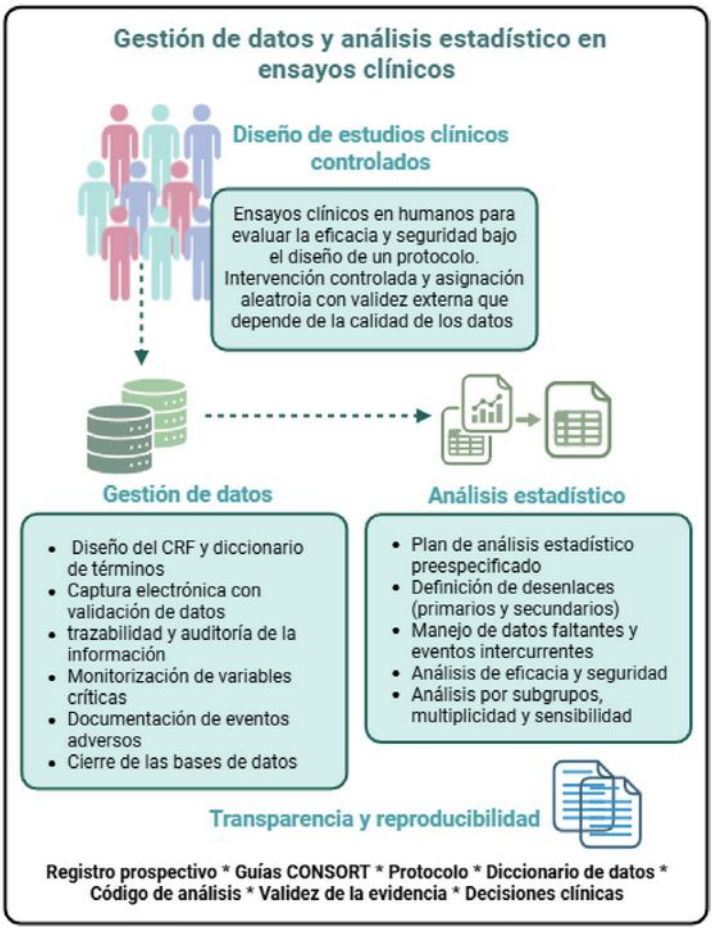
© 2026 Los autores. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia **Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)**. Publicado con index en nombre de Academia Nacional de Medicina de Colombia.

Abstract

Controlled clinical trials are experiments conducted in human participants to evaluate the efficacy and safety of health interventions under protocol-defined conditions. Although their methodological strength relies on treatment allocation and, frequently, randomization, the validity of their findings also depends on the quality of the data design, collection, management, analysis, and reporting. Clinical data management includes case report form design, data dictionary development, electronic data capture, field validation, discrepancy resolution, audit trails, monitoring of critical variables, documentation of adverse events, and database lock before analysis. In parallel, statistical analysis should be planned from the protocol stage through a statistical analysis plan that prespecifies outcomes, analysis populations, descriptive methods, primary and secondary analyses, handling of missing data, subgroup analyses, multiplicity, and sensitivity analyses. This article reviews the main components of data management and statistical analysis in clinical trials, emphasizing their role in preserving the integrity of the experiment, reducing analytical flexibility, addressing intercurrent events, analyzing efficacy and safety outcomes, and strengthening transparency. Finally, reproducibility, prospective trial registration, reporting guidelines, protocol availability, data dictionaries, and analytical code are highlighted as essential elements for generating valid, interpretable, and useful evidence for decision-making in health care.

Keywords: Clinical trials. Statistical analysis plan. Data management. Medical statistics. Reproducibility.

Resumen gráfico



Puntos clave

- **Gestión de datos y análisis como núcleo metodológico**: Son esenciales para la validez interna de los ensayos clínicos, más allá de la aleatorización, garantizando integridad, trazabilidad y reproducibilidad de los resultados.
- **Instrumentos clave de gestión**: Uso de CRFs bien diseñados, captura electrónica con validaciones automáticas, diccionario de datos y registro de auditoría para mantener la información completa, consistente y verificable.
- **Calidad y cierre de base**: Monitoreo basado en riesgo, priorizando variables críticas (elegibilidad, desenlaces, eventos adversos); el cierre de base debe preceder al análisis para preservar objetividad.
- **Plan de análisis estadístico**: Preespecificar métodos, manejo de datos faltantes (imputación múltiple), eventos intercurrentes y estrategias según el estimando de interés (intención de tratar vs. análisis por protocolo).
- **Transparencia y reproducibilidad**: Registro prospectivo, guías CONSORT, código analítico y metadatos para diferenciar análisis confirmatorios de exploratorios y fortalecer la credibilidad.

Introducción

Los ensayos clínicos controlados en seres humanos buscan evaluar el efecto de una intervención en condiciones controladas. Su valor metodológico se fundamenta en la posibilidad de comparar grupos de participantes que difieren principalmente en la intervención recibida, lo que reduce el efecto de los factores de confusión y permite una estimación más válida de la eficacia o la seguridad de una intervención[1,2]. Sin embargo, la calidad de un ensayo clínico no depende únicamente de la asignación a la intervención ni de la aleatorización. La validez de sus resultados también está determinada por la forma en que se diseñan los procedimientos de recolección de información, se gestionan los datos, se preespecifica el análisis estadístico, se manejan los datos faltantes y se reportan los hallazgos[1,3–5].

En la investigación clínica contemporánea, la gestión de datos y el análisis estadístico no deben entenderse como actividades finales ni meramente operativas. Por el contrario, forman parte del núcleo metodológico del experimento clínico. Un ensayo puede tener una pregunta pertinente y una intervención clínicamente relevante, pero sus resultados pueden perder credibilidad si los datos se capturan de manera inconsistente, si no existe trazabilidad de los cambios, si el análisis se modifica después de conocer los resultados o si los desenlaces no se evalúan según criterios predefinidos[2,3]. El desarrollo de sistemas electrónicos para la captura de datos, planes de análisis estadístico, estándares regulatorios y guías de reporte ha transformado la conducción de los ensayos clínicos. Además, enfoques recientes, como el marco de estimandos, han enfatizado la necesidad de definir con precisión qué efecto del tratamiento se desea estimar y cómo se manejarán las situaciones posteriores a la aleatorización, como la suspensión del tratamiento, la falta de adherencia o el uso de terapias de rescate. Estos avances buscan garantizar que la información generada durante el experimento sea íntegra, auditable, interpretable y reproducible[1,6]. Este artículo revisa los principales componentes de la gestión de datos y del análisis estadístico en ensayos clínicos, con énfasis en su papel para preservar la validez interna, fortalecer la transparencia y mejorar la utilidad de los resultados para la toma de decisiones en salud.

El ensayo clínico controlado como fuente de datos

El ensayo clínico controlado es un estudio en el que una intervención en salud se asigna de manera protocolizada a participantes elegibles, con el propósito de comparar sus efectos frente a un grupo de control o de referencia. Su carácter experimental depende de que la exposición no ocurra de forma espontánea, sino que sea definida por el investigador mediante reglas previas de asignación, seguimiento, medición de desenlaces y evaluación de la seguridad[7].

Desde la perspectiva de la gestión de datos, el ensayo clínico controlado puede entenderse como un sistema estructurado para la generación de información. Cada decisión del protocolo debe traducirse en

variables específicas, formularios de captura, reglas de validación, ventanas de seguimiento, definiciones operativas de los desenlaces, procedimientos para registrar la adherencia y mecanismos para documentar eventos adversos. Por tanto, la calidad del experimento no depende únicamente de la asignación de la intervención, sino también de la capacidad del sistema de datos para representar de forma íntegra, trazable y verificable lo ocurrido durante el estudio[6,8]. Esta visión del ensayo clínico como un sistema estructurado para la generación, el control, el análisis y el reporte de datos se resume en la **Figura 1**.

Gestión de datos en ensayos clínicos

La gestión de datos clínicos comprende el conjunto de procesos destinados a garantizar que la información recolectada durante un ensayo sea completa, consistente, trazable, verificable y adecuada para responder la pregunta de investigación. Incluye el diseño de los instrumentos de recolección, la definición del diccionario de datos, la captura de información, la validación de campos, la resolución de inconsistencias, la codificación de eventos clínicos, el cierre de la base de datos y la preparación del conjunto analítico final[9,10]. Uno de los instrumentos centrales de la gestión de datos es el formulario de reporte de caso, conocido como CRF por sus siglas en inglés. Este formulario traduce el protocolo del estudio en variables observables. Su diseño debe ser coherente con los objetivos, los desenlaces, las visitas del estudio y las necesidades del análisis. Un CRF mal diseñado puede generar datos incompletos, variables ambiguas, categorías no mutuamente excluyentes, duplicación de información o dificultades para definir los desenlaces. En contraste, un CRF bien estructurado facilita la captura, reduce los errores y anticipa los requerimientos del análisis estadístico[11].

La captura electrónica de datos ha reemplazado progresivamente el uso de formularios en papel en muchos entornos de investigación clínica. Los sistemas electrónicos permiten configurar validaciones automáticas, rangos admisibles, saltos lógicos,



Figura 1. Componentes integrados de la gestión de datos y el análisis estadístico en ensayos clínicos.

campos obligatorios y alertas de inconsistencia. Por ejemplo, pueden impedir que se registre una fecha de desenlace anterior a la de aleatorización, alertar sobre valores de laboratorio incompatibles con la vida o identificar visitas registradas fuera de la ventana permitida. Estas funciones permiten detectar errores en el momento de la captura y no únicamente al final del estudio[12].

La trazabilidad es un principio esencial en la gestión de datos. Todo cambio realizado en la base debe quedar documentado mediante un registro de auditoría que conserve el valor original, el valor corregido, la fecha, el usuario que realizó la modificación y la justificación. Esta trazabilidad permite reconstruir la historia del dato y resulta indispensable en auditorías regulatorias, revisiones de calidad o en procesos editoriales. En un ensayo clínico, modificar un dato sin una justificación documentada compromete la integridad del experimento[13].

Otro componente fundamental es el diccionario de datos. Este documento debe describir cada variable, su definición operacional, tipo de dato, unidades de medida, categorías permitidas, valores perdidos codificados y reglas de derivación. En ensayos multicéntricos, el diccionario evita que diferentes centros interpreten de manera distinta una misma variable. En el análisis estadístico, se permite reproducir con precisión cómo se construyeron las variables utilizadas en las tablas, figuras y modelos[8,14].

Calidad del dato y monitoreo

La calidad del dato en un ensayo clínico no se limita a la ausencia de errores de digitación o de transcripción. Un dato de calidad es aquel que representa de manera válida el fenómeno clínico que pretende medir, se encuentra completo para los fines del análisis, es coherente con otros datos del participante y puede ser verificado contra una fuente primaria cuando sea necesario. Por esta razón, el control de calidad debe planificarse desde el inicio del estudio[15]. El monitoreo de datos puede incluir revisión en sitio, monitoreo centralizado o estrategias basadas en el riesgo. En los ensayos clínicos contemporáneos, no todos los datos tienen el mismo peso metodológico. Las variables relacionadas con la elegibilidad, la asignación, la intervención, el desenlace primario, los eventos adversos serios y el seguimiento suelen ser críticas. Por ello, las estrategias de monitoreo deben priorizar las variables cuya alteración pueda modificar la interpretación del ensayo o la seguridad de los participantes[16].

El cierre de base es un hito metodológico. Implica que los datos han sido revisados, las inconsistencias relevantes han sido resueltas, las desviaciones han sido documentadas y el conjunto de datos está listo para el análisis. Idealmente, el plan de análisis estadístico debe estar finalizado antes del cierre de la base y, en los estudios ciegos, antes del desenmascaramiento de los grupos de tratamiento. Esta separación entre la gestión de datos y el conocimiento de los resultados protege la objetividad del análisis[17].

Plan de análisis estadístico

El plan de análisis estadístico define cómo se analizarán los datos del ensayo clínico. Su función principal es preservar la integridad inferencial del estudio mediante la preespecificación de las decisiones analíticas. Un plan de análisis estadístico debe incluir métodos descriptivos, análisis principal, análisis secundarios, análisis de subgrupos, análisis de sensibilidad, manejo de la multiplicidad, tratamiento de datos faltantes y criterios para la presentación de resultados. También debe definir el software estadístico, el nivel de significancia, la forma de estimar los intervalos de confianza y las reglas para interpretar los resultados[3,4,18].

La preespecificación del análisis reduce la flexibilidad analítica. Sin un plan estadístico detallado, los investigadores podrían seleccionar modelos, transformar variables, excluir participantes o priorizar desenlaces tras observar los resultados. Esto aumenta el riesgo de hallazgos espurios y reduce la credibilidad del ensayo. Los análisis exploratorios son aceptables, pero deben presentarse como tales y diferenciarse del análisis confirmatorio[4,19].

Datos faltantes, adherencia y eventos intercurrentes

Los datos faltantes son frecuentes en los ensayos clínicos y pueden comprometer la validez de los resultados. Pueden deberse a pérdidas de seguimiento, retiro del consentimiento, abandono de la intervención, eventos adversos, fallecimiento, fallas en la medición o problemas operativos. Su impacto depende de la cantidad de datos perdidos, del equilibrio entre los grupos y del mecanismo que explica la pérdida[20]. El análisis de casos completos solo es válido bajo supuestos fuertes que rara vez se cumplen. Si los participantes con datos faltantes difieren sistemáticamente de los que tienen información completa, el resultado puede estar sesgado. La imputación simple, como reemplazar valores perdidos por el último valor observado, tampoco suele ser recomendable, porque subestima la incertidumbre y puede imponer trayectorias clínicas poco plausibles[21].

La imputación múltiple puede ser una alternativa más adecuada cuando el supuesto de datos faltantes al azar es plausible y está clínicamente justificado. Este método genera varios conjuntos de datos completos, analiza cada uno por separado y combina los resultados incorporando la variabilidad asociada a la imputación. No obstante, ningún método estadístico sustituye una estrategia operativa adecuada para prevenir pérdidas. La retención de participantes, la estandarización de las visitas y el seguimiento activo son medidas primarias para preservar la validez del ensayo[22,23]. Los eventos intercurrentes son sucesos que ocurren después de la asignación y afectan la interpretación del efecto del tratamiento. Incluyen la suspensión de la intervención, el uso de medicación de rescate, el cambio de tratamiento, la falta de adherencia, el embarazo, la cirugía no planificada o la muerte antes de medir el desenlace. El marco de estimandos permite definir explícitamente cómo se incorporarán estos eventos en la estimación del efecto del tratamiento. Por ejemplo, puede interesar el efecto de asignar una intervención independientemente de la adherencia, el efecto si todos hubieran seguido el tratamiento, o un desenlace compuesto que incluya la suspensión por toxicidad como falla terapéutica[19]. Esta distinción es esencial porque diferentes estrategias responden a preguntas clínicas distintas. Un análisis de intención de tratar estima el efecto de la estrategia de asignación, mientras que un análisis por protocolo intenta aproximarse al efecto bajo adherencia adecuada. Ninguno de estos enfoques es universalmente superior; su pertinencia depende del objetivo del ensayo, del tipo de intervención, del estimador de interés y de la decisión clínica que se busca informar[2,4,24,25].

Análisis de desenlaces en ensayos clínicos

La selección del método estadístico debe basarse en el tipo de desenlace y en el diseño del ensayo. Para desenlaces binarios, es habitual estimar riesgos, diferencias absolutas de riesgo, riesgos relativos u odds ratios. La diferencia absoluta de riesgos es especialmente útil para la toma de decisiones clínicas, porque permite calcular medidas como el número necesario a tratar[26]. Las medidas relativas, como el riesgo relativo o el odds ratio, facilitan la comparación proporcional entre grupos, pero pueden dar una impresión exagerada del beneficio cuando el riesgo basal es bajo o el evento es infrecuente; por ello, siempre que sea posible, deben interpretarse junto con medidas absolutas de efecto[27].

Para desenlaces continuos, el análisis puede basarse en diferencias de medias, en modelos lineales o en análisis de covarianza ajustados por el valor basal[28]. Cuando se dispone de mediciones repetidas a lo largo del tiempo, los modelos longitudinales permiten aprovechar la información disponible a lo largo del seguimiento y considerar la correlación intraindividual entre observaciones del mismo participante. En este contexto, es importante distinguir entre el efecto del tratamiento en un punto específico, el cambio respecto de la línea de base y la evolución global de la respuesta durante el seguimiento, ya que cada aproximación responde a una pregunta clínica y otra estadística distintas[29].

Los desenlaces de tiempo hasta el evento requieren métodos de supervivencia. Las curvas de Kaplan-Meier permiten describir la probabilidad acumulada de permanecer libre del evento. El modelo de Cox estima razones de riesgo instantáneas, pero requiere evaluar el supuesto de proporcionalidad. Si los riesgos no son proporcionales, una única razón de riesgos puede resumir de manera inadecuada el efecto de la intervención. En tales casos, pueden considerarse modelos con efectos dependientes del tiempo, análisis por periodos, supervivencia media restringida o modelos paramétricos[30–32]. Por otro lado, los análisis de subgrupos deben interpretarse con cautela. Aunque pueden identificar la heterogeneidad del efecto, también aumentan el riesgo de hallazgos falsos positivos. Por ello, deben preespecificarse, limitarse a subgrupos clínicamente plausibles y evaluarse mediante pruebas de interacción, no mediante comparaciones aisladas dentro de cada subgrupo. Los resultados de subgrupos no planificados deben presentarse como exploratorios[33].

La multiplicidad es otro reto estadístico. Cuando un ensayo evalúa múltiples desenlaces, múltiples tiempos o múltiples comparaciones, aumenta la probabilidad de obtener resultados estadísticamente significativos por azar. El plan de análisis debe definir si se utilizarán jerarquías de desenlaces, ajustes formales, estrategias de control del error o una interpretación diferenciada entre desenlaces primarios y secundarios[34].

Seguridad y análisis de eventos adversos

El análisis estadístico de los ensayos clínicos no se limita a la eficacia. La evaluación de seguridad es un componente central, especialmente al estudiar medicamentos, dispositivos, procedimientos invasivos o intervenciones con potencial de causar daño. Los eventos adversos deben definirse, clasificarse, codificarse y analizarse de manera sistemática[35]. En estos casos, el análisis de seguridad suele ser descriptivo, pero debe ser riguroso. Se deben presentar frecuencias absolutas, proporciones y tasas cuando el tiempo de exposición difiera entre grupos, así como descripciones de severidad. En algunos casos, el número de eventos por participante y el tiempo hasta el primer evento adverso resultan relevantes. La interpretación debe considerar tanto la frecuencia como la gravedad, la reversibilidad y la plausibilidad biológica de los eventos[35,36]. Los comités independientes de monitoreo de datos pueden ser necesarios en ensayos con riesgos relevantes, desenlaces graves o análisis interinos. Su función es revisar información acumulada sobre seguridad y, en algunos casos, sobre eficacia, según reglas predefinidas. Estas reglas deben equilibrar la protección de los participantes con la preservación de la integridad estadística del ensayo[37].

Transparencia, reporte y reproducibilidad

La transparencia en los ensayos clínicos empieza antes del reclutamiento. El registro prospectivo del ensayo permite documentar públicamente los objetivos, desenlaces, intervenciones, comparadores y el plan general antes de conocer los resultados. Esto reduce el riesgo de reporte selectivo y facilita la identificación de cambios posteriores al protocolo[18,38,39]. Las guías CONSORT son el estándar principal para el reporte de ensayos clínicos aleatorizados. Su utilidad radica en que obligan a describir aspectos esenciales para juzgar la validez interna: generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento, flujo de participantes, pérdidas, desviaciones, análisis por grupo asignado y estimaciones del efecto. No son solo un requisito editorial formal, sino una herramienta para que el lector pueda reconstruir el experimento y valorar la credibilidad de sus resultados[2,35,40].

La reproducibilidad analítica exige conservar y, cuando sea posible, compartir el protocolo, el plan de análisis estadístico, el diccionario de datos, el código utilizado y las decisiones de limpieza. En algunos ensayos no será posible compartir datos individuales debido a restricciones éticas, regulatorias o contractuales. Sin embargo, aun en esos casos, es posible mejorar la transparencia mediante metadatos, descripciones detalladas de variables,

algoritmos de derivación y código analítico comentado[41,42]. La ciencia abierta debe equilibrarse con la protección de los participantes. Los datos clínicos son sensibles y su disponibilidad debe cumplir con los principios de confidencialidad, consentimiento informado y la normativa aplicable. El objetivo no es abrir datos sin control, sino garantizar que la evidencia pueda ser auditada, interpretada y, cuando sea éticamente viable, reutilizada[41,43].

Conclusiones

La gestión de datos y el análisis estadístico son componentes estructurales de los ensayos clínicos. No son fases administrativas posteriores al reclutamiento, sino elementos que deben planificarse desde el diseño del experimento. La aleatorización, aunque fundamental, solo produce evidencia confiable si está acompañada de una captura de datos rigurosa, monitoreo de la calidad, trazabilidad, desenlaces bien definidos y análisis preespecificados. Un ensayo clínico metodológicamente sólido requiere coherencia entre la pregunta clínica, la intervención, el comparador, el desenlace, el tamaño de la muestra, la estrategia de análisis y el reporte final. El plan de análisis estadístico protege contra la flexibilidad analítica y permite diferenciar los análisis confirmatorios de los exploratorios. El manejo de datos faltantes y de eventos intercurrentes debe responder a una pregunta clínica explícita y no a decisiones improvisadas tras observar los datos.

Finalmente, la reproducibilidad y la transparencia son condiciones indispensables para la confianza en los resultados. El registro prospectivo, el uso de guías de reporte, la disponibilidad del protocolo, el plan de análisis, el diccionario de datos y el código analítico fortalecen la credibilidad del ensayo. En conjunto, una gestión de datos rigurosa y un análisis estadístico bien planificado permiten que los ensayos clínicos cumplan su propósito principal: generar evidencia válida, interpretable y útil para la toma de decisiones en salud.

Financiación

El presente trabajo no recibió financiación externa

Contribución de autoría

Andrés Felipe Patiño-Benavidez, Javier Amaya-Nieto y Giancarlo Buitrago participaron en la conceptualización del artículo, la revisión de la literatura, la interpretación metodológica de la evidencia, la redacción y la revisión crítica del manuscrito. Todos los autores aprobaron la versión final y asumen responsabilidad por su contenido.

Conflictos de interés

Los autores no presentan conflictos de interés.

Uso de herramientas de inteligencia artificial

Los autores declaran que no se ha utilizado ninguna herramienta de inteligencia artificial (como ChatGPT, Copilot, Gemini, u otras) en la redacción, análisis o revisión de este artículo.

Referencias

1. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH E6(R3): Guideline for Good Clinical Practice [Internet]. Geneva: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2025. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Step4_FinalGuideline_2025_0106.pdf
2. Hopewell S, Chan AW, Collins GS, Hróbjartsson A, Moher D, Schulz KF, et al. CONSORT 2025 statement: updated guideline for reporting randomised trials. BMJ. 2025;389:e081123. Disponible en: https://doi.org/10.1136/bmj-2024-081123.
3. Gamble C, Krishan A, Stocken D, Lewis S, Juszczak E, Doré C, et al. Guidelines for the Content of Statistical Analysis Plans in Clinical Trials. JAMA. 2017;318(23):2337–43. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jama.2017.18556
4. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH E9: Statistical principles for clinical trials [Internet]. European Medicines Agency; 2018 Sep. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/ich-e9-statistical-principles-clinical-trials-scientific-guideline
5. Little RJA, Rubin DB. Statistical Analysis with Missing Data. 3rd ed. Wiley; 2019.
6. U.S. Food and Drug Administration. Electronic Systems, Electronic Records, and Electronic Signatures in Clinical Investigations: Questions and Answers. U.S. Food and Drug Administration; 2024.
7. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH E8(R1): General considerations for clinical studies [Internet]. Geneva: International Council for Harmonisation

of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2021 Oct. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E8-R1_Guideline_Step4_2021_1006.pdf

8. Society for Clinical Data Management. Good Clinical Data Management Practices (GCDMP). Society for Clinical Data Management; 2013.
9. Musik S, Sasin-Kurowska J, Panczyk M. Bridging the Past and Future of Clinical Data Management: The Transformative Impact of Artificial Intelligence. Open Access J Clin Trials. 2025 Apr 11;17:15–33. Disponible en: https://doi.org/10.2147/OAJCT.S509921
10. Takahara S, Saito TI, Imai Y, Kawakami T, Murayama T. A use-case analysis of Clinical Data Interchange Standards Consortium/Study Data Tabulation Model in academia in an investigator-initiated clinical trial. Nagoya J Med Sci. 2022 Feb;84(1):120–32. Disponible en: https://doi.org/10.18999/nagjms.84.1.120
11. Bellary S, Krishnankutty B, Latha MS. Basics of case report form designing in clinical research. Perspect Clin Res. 2014;5(4):159–66. Disponible en: https://doi.org/10.4103/2229-3485.140555.
12. Society for Clinical Data Management. Edit check design principles. J Soc Clin Data Manag. 2023;1(1):18–18. Disponible en: https://doi.org/10.47912/jscdm.338
13. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. GXP data integrity guidance and definitions [Internet]. London: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; 2018 Mar. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5aa2b9e-de5274a3e391e37f3/MHRA_GxP_data_integrity_guide_March_edited_Final.pdf
14. Mayer CS, Williams N, Huser V. Analysis of data dictionary formats of HIV clinical trials. PLOS ONE. 2020;15(10):e0240047. Disponible en: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240047
15. Houston L, Probst Y, Yu P, Martin A. Exploring Data Quality Management within Clinical Trials. Appl Clin Inform. 2018 Jan;9(1):72–81. Disponible en: https://doi.org/10.1055/s-0037-1621702
16. U.S. Food and Drug Administration. Oversight of clinical investigations: a risk-based approach to monitoring [Internet]. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration; 2024 Nov. Disponible en: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/oversight-clinical-investigations-risk-based-approach-monitoring
17. Krishnankutty B, Naveen KS, Rao LV, Kiranmai M. Data management in clinical research: An overview. Indian J Pharmacol. 2012;44(6):731–4. Disponible en: https://doi.org/10.4103/0253-7613.103255
18. Chan AW, Boutron I, Hopewell S, Moher D, Schulz KF, Collins GS, et al. SPIRIT 2025 statement: updated guideline for protocols of randomised trials. BMJ. 2025;389:e081477. Disponible en: https://doi.org/10.1136/bmj-2024-081477.
19. Kahan BC, Forbes G, Cro S. How to design a pre-specified statistical analysis approach to limit p-hacking in clinical trials: the Pre-SPEC framework. BMC Med. 2020 Sep 7;18(1):253. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12916-020-01706-7
20. Little RJ, D'Agostino R, Cohen ML, Dickersin K, Emerson SS, Farrar JT, et al. The prevention and treatment of missing data in clinical trials. N Engl J Med. 2012;367(14):1355–60. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMsr1203730
21. Lachin JM. Fallacies of last observation carried forward analyses. Clin Trials. 2016 Apr;13(2):161–8. Disponible en: https://doi.org/10.1177/1740774515602688
22. Sterne JAC, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. BMJ. 2009 Jun 29;338:b2393. Disponible en: https://doi.org/10.1136/bmj.b2393
23. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. Stat Med. 2011;30(4):377–99. Disponible en: https://doi.org/10.1002/sim.4067
24. Gupta SK. Intention-to-treat concept: A review. Perspect Clin Res. 2011;2(3):109–12. Disponible en: https://doi.org/10.4103/2229-3485.83221
25. Tripepi G, Chesnaye NC, Dekker FW, Zoccali C, Jager KJ. Intention to treat and per protocol analysis in clinical trials. Nephrology. 2020;25(7):513–7. Disponible en: https://doi.org/10.1111/nep.13709
26. Calder RA, Patel JJ. Statistical Thinking Part 2: Relative Risk, Absolute Risk, and Number Needed to Treat. WMJ Off Publ State Med Soc Wis. 2024 Sep;123(4):324–7.
27. Schwartz LM, Woloshin S, Dvorin EL, Welch HG. Ratio measures in leading medical journals: structured review of accessibility of underlying absolute risks. BMJ. 2006 Dec 16;333(7581):1248. Disponible en: https://doi.org/10.1136/bmj.38985.564317.7C
28. Vickers AJ, Altman DG. Analysing data with baseline values in a randomized trial. BMJ. 2001;323(7321):1123–4. Disponible en: https://doi.org/10.1136/bmj.323.7321.1123
29. Detry MA, Ma Y. Analyzing repeated measurements using mixed models. JAMA. 2016;315(4):407–8. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jama.2015.19394
30. Carroll KJ. On the use and utility of the Weibull model in the analysis of survival data. Control Clin Trials. 2003;24(6):682–701. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0197-2456(03)00072-2
31. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. J R Stat Soc Ser B Methodol. 1972;34(2):187–220. Disponible en: https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1972.tb00899.x
32. Plana D, Fell G, Alexander BM, Palmer AC, Sorger PK. Cancer patient survival can be parametrized to improve trial precision and reveal time-dependent therapeutic effects. Nat Commun. 2022;13(1):873. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41467-022-28410-9
33. Sun X, Ioannidis JPA, Agoritsas T, Alba AC, Guyatt G. How to use a subgroup analysis: users' guide to the medical literature. JAMA. 2014 Jan 22;311(4):405–11. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jama.2013.285063
34. Chowdhry AK, Gondi V. Handling multiplicity in clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2024;119(4):1283–6. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.12.016
35. Junqueira DR, Zorzela L, Golder S, Loke Y, Gagnier JJ, Julious SA, et al. CONSORT Harms 2022 statement,

explanation, and elaboration: updated guideline for the reporting of harms in randomised trials. BMJ. 2023 Apr 24;381:e073725. Disponible en: https://doi.org/10.1136/bmj-2022-073725

36. Phillips R, Sauzet O, Cornelius V. Statistical methods for the analysis of adverse event data in randomised controlled trials: a scoping review and taxonomy. BMC Med Res Methodol. 2020 Nov 30;20(1):288. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12874-020-01167-9
37. Fleming TR, DeMets DL, Roe MT, Wittes J, Calis KA, Vora AN, et al. Data monitoring committees: Promoting best practices to address emerging challenges. Clin Trials. 2017 Apr;14(2):115–23. Disponible en: https://doi.org/10.1177/1740774516688915
38. Al-Durra M, Nolan RP, Seto E, Cafazzo JA. Prospective registration and reporting of trial number in randomised clinical trials: global cross sectional study of the adoption of ICMJE and Declaration of Helsinki recommendations. The BMJ. 2020 Apr 14;369:m982. Disponible en: https://doi.org/10.1136/bmj.m982
39. Lindsley K, Fusco N, Li T, Scholten R, Hooft L. Clinical trial registration was associated with lower risk of bias compared with non-registered trials among trials included in systematic reviews. J Clin Epidemiol. 2022;145:164–73. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.01.012
40. Hopewell S, Chan AW, Collins GS, Hróbjartsson A, Moher D, Schulz KF, et al. CONSORT 2025 explanation and elaboration: updated guideline for reporting randomised trials. BMJ. 2025;389:e081124. Disponible en: https://doi.org/10.1136/bmj-2024-081124.
41. Taichman DB, Sahni P, Pinborg A, Peiperl L, Laine C, James A, et al. Data sharing statements for clinical trials: a requirement of the International Committee of Medical Journal Editors. Bull World Health Organ. 2017 Jul 1;95(7):482–3. Disponible en: https://doi.org/10.2471/BLT.17.196733
42. Wilkinson MD, Dumontier M, Aalbersberg IJJ, Appleton G, Axton M, Baak A, et al. The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. Sci Data. 2016;3(1):160018. Disponible en: https://doi.org/10.1038/sdata.2016.18
43. Mello MM, Lieou V, Goodman SN. Clinical trial participants' views of the risks and benefits of data sharing. N Engl J Med. 2018;378(23):2202–11. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMsa1713258

MEDICINA

Artículo de revisión

Coordinación de estudios clínicos y formación de investigadores: requerimientos para la transformación local

Clinical trial coordination and investigator training: requirements for local transformation

Briegel De-las-Salas[1]*, Liliana Gutiérrez[1,2], Andrés F. Cardona[1,2]

[1]Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

[2]Grupos de Investigación GIGA/TERA, CTIC - Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

Recibido: 20 junio 2026

Aceptado: 22 julio 2026

Publicado: 16 septiembre 2026

***Correspondencia:** Briegel De-las-Salas. bcalderon@fctic.org

Resumen

La investigación clínica con medicamentos en seres humanos constituye uno de los pilares más importantes del avance terapéutico y de la soberanía científica de los países en desarrollo. En Colombia, a pesar de contar con un marco regulatorio reconocido y más de 160 centros certificados en Buenas Prácticas Clínicas (BPC), el número de ensayos clínicos radicados ante el INVIMA ha permanecido casi estático durante más de una década, oscilando alrededor de 88 protocolos anuales. Esta paradoja revela que las barreras más profundas son, en gran medida, de naturaleza humana. Dos figuras resultan centrales: el investigador principal (IP), cuya formación en metodología clínica, regulación y ética de la investigación es sistemáticamente débil en los posgrados médicos colombianos, y el coordinador de investigación clínica (CRC, Clinical Research Coordinator), que gestiona la operación cotidiana de los ensayos, pero permanece sin rutas formativas acreditadas, sin reconocimiento institucional y con alta rotación. El presente artículo de revisión examina el rol de ambos actores en el marco de las GCP, el estado del ecosistema regulatorio y formativo en Colombia y en la región, y las estrategias más efectivas documentadas en la literatura para su formación. Se concluye que la transformación local requiere articular la actualización normativa hacia ICH E6 (R3), la creación de programas académicos formales para IP y CRC, el reconocimiento institucional de estos roles y una política pública sostenida de fomento de la investigación clínica.

Palabras clave: Investigación clínica. Buenas prácticas clínicas. Coordinador de investigación clínica. Formación en investigación. Ensayos clínicos. Colombia.

Med 2026; 48(2): 368-378

https://doi.org/10.56050/RM-48-2-19

www.revistamedicina.net

© 2026 Los autores. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia **Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)**. Publicado con index en nombre de Academia Nacional de Medicina de Colombia.

Abstract

Clinical research with drugs in human subjects is one of the most important pillars of therapeutic advancement and scientific sovereignty in developing countries. In Colombia, despite having a recognized regulatory framework and more than 160 sites certified in Good Clinical Practice (GCP), the number of clinical trials submitted to INVIMA has remained almost static for over a decade, hovering around 88 protocols per year. This paradox reveals that the deepest barriers are not merely regulatory or infrastructural: they are, to a large extent, rooted in human capital. The figure of the Clinical Research Coordinator (CRC) — the professional who manages the day-to-day operations of trials under the direction of the principal investigator — remains underrecognized, lacks structured training pathways, and experiences high turnover at Colombian and Latin American research sites. This bibliographic review examines the CRC's role within the GCP framework, the current state of the regulatory and training ecosystem in Colombia and the region, and the most effective strategies documented in the literature for training clinical research personnel. We conclude that local transformation requires simultaneously updating regulations to align with ICH E6 (R3) standards, creating formal academic programs for CRCs and investigators, institutionally recognizing these roles, and establishing sustained public policy to promote clinical research.

Keywords: Clinical research. Good clinical practice. Clinical research coordinator. Research training. Clinical trials. Colombia.

Resumen gráfico



Puntos clave

1. La formación del investigador principal (IP) y del coordinador de investigación clínica (CRC) son las dos brechas de talento humano más críticas del ecosistema colombiano de ensayos clínicos: el IP carece de formación sistemática en metodología, regulación y ética aplicada, mientras el CRC opera sin rutas formativas acreditadas, sin reconocimiento institucional y con alta rotación.
2. El marco regulatorio colombiano —Resoluciones 8430/1993 y 2378/2008— estableció bases sólidas para la investigación clínica, pero lleva más de 15 años sin actualizarse frente a los estándares ICH-GCP vigentes (E6 R3, 2023/2025), generando una brecha que limita la competitividad del país.
3. Colombia ha mantenido una cifra casi estática de aproximadamente 88 protocolos anuales de ensayos clínicos radicados ante el INVIMA durante la última década, en contraste con el crecimiento sostenido de la actividad investigativa global, lo que refleja barreras estructurales que van más allá de lo regulatorio.
4. Las estrategias formativas más efectivas combinan aprendizaje supervisado en sitio, mentoría académica y programas estructurados para ambos roles: para el investigador, la formación en metodología clínica y regulación debe integrarse en los posgrados médicos; para el CRC, se requieren itinerarios acreditados y reconocimiento laboral formal.
5. La transformación del ecosistema de investigación clínica en Colombia requiere una agenda articulada que integre actualización normativa, reconocimiento formal del CRC como profesión, inclusión de la investigación clínica en los currículos de posgrado y políticas públicas de ciencia, tecnología e innovación con financiamiento sostenido.

Introducción

Colombia ocupa un lugar particular en el concierto regional. Su marco regulatorio para la investigación clínica—construido fundamentalmente sobre la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y la Resolución 2378 de 2008, que adoptó las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) para estudios con medicamentos—fue reconocido en su momento como pionero en la región[3,4]. El INVIMA, como autoridad reguladora y certificadora de centros de investigación, ha desempeñado un papel central en la institucionalización de la actividad.[4] Sin embargo, los datos de la última década son inequívocos: desde la adopción de las BPC en 2008, el promedio anual de protocolos de ensayos clínicos radicados ante el INVIMA ha oscilado alrededor de 88, con escasa variación, mientras que a nivel global el número de estudios registrados ha crecido de manera sostenida, llegando a superar los 39.000 nuevos estudios en 2023[5,6].

Este estancamiento contrasta con el de países vecinos como Brasil, México, Argentina y Chile, que muestran mayor dinamismo en la atracción de ensayos internacionales[7]. Un análisis de 2025 identificó que los tiempos de inicio en Colombia se ubican entre los más altos de la región—alrededor de siete meses—, lo que constituye un factor disuasorio significativo para los patrocinadores. Más allá de los tiempos regulatorios, la literatura apunta de manera consistente a la debilidad del talento humano especializado como uno de los determinantes centrales de estas limitaciones: la figura del CRC emerge como actor estratégico que, sin embargo, carece en Colombia y América Latina de reconocimiento formal, de rutas formativas estructuradas y de condiciones laborales que garanticen su permanencia en el sector[6,9-11]. El presente artículo de revisión bibliográfica tiene como propósito examinar los requisitos esenciales para transformar la capacidad local en coordinación de ensayos clínicos y en formación de investigadores, con énfasis en el contexto colombiano y en su lectura dentro del panorama latinoamericano.

El equipo de investigación: el investigador clínico y el CRC como actores centrales

En el marco de las GCP definidas por la guía ICH E6, el ensayo clínico se sustenta en dos figuras complementarias e inseparables: el investigador principal (IP) y el coordinador de investigación clínica (CRC). El IP es el médico o profesional de la salud responsable global del ensayo en el sitio: firma el protocolo,

toma las decisiones clínicas, garantiza la protección de los participantes, reporta los eventos adversos serios y responde ante el comité de ética, el patrocinador y la autoridad regulatoria[12]. Su formación no se agota en el conocimiento clínico: requiere entrenamiento específico en diseño de estudios, metodología clínica, regulación sanitaria, ética de la investigación y liderazgo de equipos, competencias que los programas de posgrado médico en Colombia rara vez incluyen de manera sistemática[6,9].

El CRC, por su parte, es el profesional que gestiona la operación cotidiana del protocolo bajo la dirección del IP: reclutamiento y seguimiento de participantes, proceso de consentimiento informado, captura de datos en el CRF, manejo del medicamento en investigación, notificación de eventos adversos y gestión del archivo de documentos esenciales[12,13]. En estudios multicéntricos, el CRC es con frecuencia el punto de contacto más continuo entre el sitio y el patrocinador y el monitor. Lejos de ser un rol administrativo, el CRC es el garante operativo de la integridad del ensayo: sin una coordinación competente, incluso los protocolos mejor diseñados se deterioran en su implementación.

La brecha formativa afecta a ambos roles, aunque de manera distinta. Para el IP, el problema central es que la formación en investigación clínica regulada es prácticamente inexistente en los programas de especialización y residencia médica colombianos: la mayoría de los investigadores activos aprendió el oficio por exposición directa in situ, sin un marco conceptual sólido en metodología, ética aplicada o gestión regulatoria[6,9]. Para el CRC, el problema es estructural: en Colombia y en varios países de América Latina, este rol ha sido asumido históricamente de manera informal —recayendo sobre residentes, enfermeras clínicas o profesionales sin entrenamiento específico—, sin categorías laborales definidas, sin rutas formativas acreditadas y con alta rotación[9,11]. Ambas condiciones se retroalimentan: cuando el IP carece de formación sólida en investigación clínica, tampoco puede ejercer una supervisión efectiva del CRC y la calidad del ensayo se resiente en sus dos eslabones más críticos.

Una encuesta regional publicada en la literatura de oncología identificó que, entre las principales debilidades percibidas por investigadores latinoamericanos, destacaban el escaso entrenamiento de los equipos de investigación, la insuficiencia de personal dedicado y la incomprensión institucional del valor de la investigación clínica[11]. Estas percepciones son consistentes con los datos de actividad: a pesar de que la tasa de aprobación de protocolos radicados ante el INVIMA supera el 89%, la baja radicación total revela que el cuello de botella no está en la aprobación regulatoria, sino en la capacidad de los sitios para iniciar y sostener estudios[6]. La **Tabla 1** resume los principales roles del equipo de investigación clínica según los estándares GCP, sus responsabilidades nucleares y los requisitos formativos mínimos recomendados.

Marco regulatorio colombiano: avances, vigencia y necesidad de actualización

El sistema normativo colombiano para la investigación clínica ha experimentado un desarrollo relativamente temprano en comparación con el de otros países de la región. La Resolución 8430 de 1993 estableció las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, incluida la clasificación de riesgo de los estudios y los requisitos para los comités de ética institucionales[3]. Quince años después, la Resolución 2378 de 2008 adoptó formalmente las BPC para la conducción de estudios con medicamentos en seres humanos y asignó al INVIMA la responsabilidad de certificar los centros de investigación[4].

Pineda Velandia y Sierra Esteban documentaron cómo el traslado de la evaluación de protocolos al Grupo de Investigación Clínica del INVIMA —materializado mediante el Acuerdo 003 de 2016— mejoró la profundidad técnica de las evaluaciones y redujo los tiempos de respuesta[4]. En ese período, el número de centros certificados pasó de 2 en 2009 a más de 160 en 2024, lo que posicionó a Colombia como referente regional en la certificación de sitios[4,5]. Sin embargo, este avance lleva más de 15

Tabla 1. Roles del equipo de investigación clínica bajo estándares GCP: responsabilidades y requerimientos formativos.

Papel	Responsabilidades principales según ICH-GCP E6	Requisito formativo mínimo recomendado
Investigador Principal (IP)	Responsable global del ensayo en el sitio: firma del protocolo, supervisión ética y científica, reporte de eventos adversos serios y no serios, comunicación con el comité de ética y con el patrocinador	Formación clínica de posgrado + entrenamiento formal en GCP + experiencia supervisada documentada
Coordinador de Investigación Clínica (CRC)	Gestión operativa del protocolo: reclutamiento y seguimiento de participantes, proceso de consentimiento informado, captura de datos en CRF, comunicación con el monitor y el patrocinador, archivo de documentos esenciales	Profesional de salud (enfermero, bacteriólogo, médico u afín) + formación en GCP actualizada
Sub-investigador	Evaluaciones clínicas y procedimientos del protocolo, supervisión de participantes, reporte de eventos adversos, delegación documentada por el IP	Formación clínica + entrenamiento supervisado en sitio + GCP
Monitor (CRA)	Verificación de datos frente a documentos fuente (SDV), revisión de cumplimiento regulatorio, inspección de archivo, reporte al patrocinador	Formación en ciencias de la salud o afines + dominio de sistemas EDC y GCP
Coordinador regulatorio / de archivo	Gestión de aprobaciones éticas y regulatorias, mantenimiento del Investigator Site File (ISF), garantía de cumplimiento documental durante y después del estudio	Formación en regulación sanitaria o derecho + entrenamiento en GCP y gestión documental

Fuente: base en ICH E6 (R3) 2023/2025[12-14].

años sin una actualización sustantiva, lo que genera una brecha creciente respecto de los estándares internacionales. La guía ICH E6 fue revisada en su versión R2 en 2016 y adoptó la versión R3 en enero de 2025 —con implementación en la FDA en septiembre de 2025 y en la EMA en julio del mismo año—, que introduce sistemas de gestión de calidad (QMS), ensayos descentralizados e híbridos y monitoreo basado en el riesgo[15]. Colombia, que no ha incorporado formalmente la versión R2, enfrenta un rezago que sus competidores regionales han comenzado a superar.

Un vacío normativo adicional y crítico es que ninguno de estos instrumentos establece criterios diferenciados de formación o certificación individual por roles: la exigencia de capacitación en BPC recae sobre la institución —como condición para la certificación del centro—, pero no define estándares de competencia individual para el CRC, el subinvestigador ni el coordinador regulatorio, lo que genera una calidad altamente variable entre los sitios. Esta brecha formativa y las iniciativas recientes para cerrarla se analizan en detalle en la siguiente sección.

Estrategias para la formación del personal de investigación clínica: evidencia y aplicabilidad local: aprendizaje experiencial y supervisión directa en sitio

La evidencia es consistente al señalar que el aprendizaje supervisado en sitio es el componente más determinante en la formación de todo el personal

Tabla 2. Marco regulatorio colombiano para investigación clínica: alcance y brechas desde la perspectiva de la formación del capital humano.

Instrumento	Alcance en relación con la formación e investigación clínica	Brecha identificada
Resolución 8430/1993 (Min. Salud)	Normas científicas, técnicas y administrativas para investigación en salud; clasificación de riesgo; principios éticos; comités institucionales de ética	No establece requisitos de formación diferenciados por rol; no contempla la figura del CRC como profesional especializado
Resolución 2378/2008 (Min. Salud / INVIMA)	Adopta BPC/GCP para estudios con medicamentos en seres humanos; delega en el INVIMA la certificación de centros de investigación; define responsabilidades del IP, patrocinador y monitor	Más de 15 años sin actualización; no recoge los estándares ICH E6 (R2) ni (R3); no define criterios de competencia por nivel de experiencia ni ruta de certificación individual
Guía ICH E6 (R3) – adoptada por ICH enero 2025; FDA sept. 2025, EMA jul. 2025	Estándar internacional para diseño, conducción, registro e informe de ensayos; introduce sistemas de gestión de calidad (QMS), ensayos descentralizados y mayor énfasis en proporcionalidad del monitoreo	Colombia no ha incorporado formalmente las guías E6 R2/R3; genera disonancia regulatoria con patrocinadores internacionales y retrasa la armonización con socios comerciales
Ley 1286/2009 – CTeI	Marco para el fomento de la ciencia, tecnología e innovación; base legal para financiación de formación e investigación	Débil articulación con el ecosistema de investigación clínica regulada con fines de registro; escasa destinación de recursos específicos para formación en ensayos clínicos

Fuente: elaboración propia[3-6,15,16,20-25].

de investigación clínica, tanto del CRC como del IP[17,18]. Para el CRC, DuBois et al. demostraron en 625 coordinadores que la práctica supervisada era el predictor más fuerte del conocimiento de GCP —por encima del entrenamiento formal—, hallazgo replicado por Mozersky et al., quienes, además, encontraron una mayor capacidad en los coordinadores experimentados para identificar riesgos y resolver problemas operativos[18,19]. Para el investigador, la formación en sitio toma la forma de la mentoría académica: programas como el Clinical Research Training Institute (CRTI) de la American Society of Hematology en América Latina, o las becas del Fogarty International Center del NIH, han demostrado generar investigadores con mayor productividad científica, mayor dominio metodológico y mayor capacidad de liderazgo de proyectos en sus países de origen[20,25]. Ambos tipos de intervención comparten una característica clave: su efectividad depende de la disponibilidad de mentores locales calificados, un recurso escaso en Colombia que requiere políticas activas de retención y reconocimiento.

Formación académica estructurada para el CRC

La formación académica estructurada plantea retos distintos para cada rol. Para el CRC, la profesionalización con itinerarios acreditados ha avanzado en países como Estados Unidos y España —certificaciones ACRP, SoCRA, másteres especializados—, mientras que en Colombia esta oferta es prácticamente inexistente; el modelo de Rutgers Health —maestría acelerada con seis meses de práctica supervisada en sitio bajo la premisa “ver uno, hacer

uno, enseñar uno"— es una referencia adaptable al contexto local[22,23-25]. Para el investigador clínico, la brecha es igualmente crítica: incorporar módulos de metodología de ensayos clínicos, regulación sanitaria y ética aplicada en los programas de especialización médica y en las maestrías clínicas es una medida concreta, viable y aún pendiente en la mayoría de las facultades de medicina del país[6]. En ambos casos, la distinción entre certificación de conocimientos y acreditación de competencias prácticas es central: los mecanismos de evaluación en sitio con instrumentos estandarizados constituyen una necesidad aún sin resolver[18,19].

Plataformas virtuales: alcance, límites y complementariedad

En Colombia, la formación virtual no opera en el vacío regulatorio. La Guía INVIMA ASS-RSA-GU031 (2020) exige que el investigador principal y todo su equipo acrediten capacitación en BPC —normativa nacional e internacional—, con vigencia máxima de tres años, intensidad horaria mínima de ocho horas y respaldo de una institución académica, entidad regulatoria o agremiación reconocida[16]. Bajo este marco, en octubre de 2025, el INVIMA lanzó gratuitamente un curso y un diplomado en BPC, ambos estructurados en 11 módulos. Desde el sector gremial, ACIC ofrece un programa virtual específico para CRC avalado como agremiación, y AVANZAR proporciona cursos de BPC que cumplen explícitamente con la Guía ASS-RSA-GU031[30]. Universidades como la Javeriana, la Universidad del Rosario y la Universidad de Antioquia complementan esta oferta con educación continua en investigación clínica.

No obstante, en el avance de estas iniciativas, la literatura es categórica en señalar los límites de la formación virtual: la exposición al material no garantiza su asimilación efectiva; las tasas de finalización en contextos clínicos ocupados son bajas, y la transferencia a la práctica requiere supervisión en sitio[18]. La literatura colombiana subraya la distinción entre la certificación en BPC —conocer las normas— y la implementación —aplicarlas en el sitio—: ambos son procesos con alcances distintos[32]. El personal de laboratorio clínico requiere, además, certificación IATA vigente para el envío de muestras biológicas —renovable cada dos años—, cuya ausencia compromete la validez de los datos del ensayo[31].

Para Colombia, la oferta formativa virtual es hoy más accesible que en cualquier momento anterior, pero sigue siendo una condición necesaria y no suficiente: debe articularse con supervisión en sitio, evaluación de competencias verificables y actualización periódica conforme a ICH E6 (R3). La experiencia de la pandemia lo confirmó: Clemens et al. documentaron cómo 20 sitios latinoamericanos —cinco en Colombia— fueron cualificados en siete meses, lo que cuadruplicó la tasa de reclutamiento, pero la sostenibilidad de esas capacidades más allá del contexto excepcional sigue siendo una pregunta abierta[25].

Retos específicos y agenda propuesta para Colombia

La transformación del ecosistema de investigación clínica en Colombia exige actuar en cuatro ejes articulados. El primero es la actualización regulatoria: la incorporación formal de ICH E6 (R3) a la normativa colombiana, con la consecuente revisión de la Resolución 2378/2008, es una condición de credibilidad para los patrocinadores internacionales y un requisito para la armonización con los socios de la OCDE; esta actualización debería incluir criterios explícitos de competencia individual por roles y rutas de certificación reconocidas a nivel nacional[8]. El segundo eje es la creación de oferta académica formal para ambos actores centrales: para el IP, mediante la inclusión de módulos de metodología de ensayos, regulación sanitaria y ética aplicada en especializaciones y maestrías clínicas; para el CRC, mediante diplomados acreditados y componentes específicos en posgrados de enfermería, farmacia clínica y ciencias de la salud —agenda políticamente oportuna en el marco de la CTeI 2022-2031 del país.

El tercer eje es el reconocimiento del CRC como profesión con categorías laborales definidas, escalas salariales acordes a la responsabilidad y

Tabla 3. Barreras identificadas en América Latina para el desarrollo de investigación clínica de calidad y estrategias propuestas para el contexto colombiano.

Dimensión	Barrera identificada en América Latina	Evidencia disponible	Estrategia propuesta para Colombia
Formación del CRC	Ausencia de programas académicos formales; aprendizaje por ensayo y error; alta rotación	Molina de Salazar et al. (Acta Med Colomb, 2018); DuBois et al. (J Clin Transl Sci, 2020)	Crear diplomados acreditados en coordinación de ensayos clínicos integrados a programas de posgrado en salud
Regulación y tiempos de aprobación	Normativa desactualizada; tiempos de aprobación de 4-7 meses en varios países de la región	PMC Reframing Clinical Research in Latin America (2025); ConsultorSalud (2025)	Actualizar la Resolución 2378/2008 incorporando ICH E6 (R3) y criterios de competencia por roles
Reconocimiento institucional	CRC sin categoría laboral definida, sueldos bajos, poca valoración institucional	Current barriers for developing clinical research in Latin America (OAText, 2017)	Definir perfiles y escalas salariales específicos para el personal de investigación clínica en IPS y centros certificados
Capacidad de sitio	Infraestructura insuficiente; escasez de personal dedicado a investigación; fragmentación entre actores	Clemens et al. (Front Public Health, 2024); Pineda Velandia & Sierra (RPSP, 2019)	Ampliar el programa de certificación INVIMA integrando criterios de gestión de calidad (QMS) y evaluación de competencias del equipo

Fuente: elaboración propia[6,8,11,18,25].

oportunidades de ascenso: sin estos incentivos, la rotación seguirá siendo alta y la experiencia institucional seguirá siendo precaria. El cuarto eje es la articulación del ecosistema: centros de investigación, universidades, INVIMA, Minciencias, industria farmacéutica y CRO activas en el país deben coordinar esfuerzos y escalar iniciativas formativas, en un rol en el que las agremiaciones de investigación clínica y la Academia Nacional de Medicina pueden actuar como articuladoras estratégicas[6].

Discusión

La revisión permite trazar un diagnóstico compartido para Colombia y la región: persiste una brecha estructural entre el reconocimiento creciente de la investigación clínica como herramienta de desarrollo y la capacidad operativa real para conducir ensayos de calidad internacional, brecha que se manifiesta con especial agudeza en la fragilidad del CRC. La tensión más reveladora es la que existe entre los más de 160 centros certificados por el INVIMA y la cifra estática de protocolos radicados: certificar una institución no equivale a contar con la capacidad humana para operar un ensayo, y la literatura regional apunta con claridad a equipos sin entrenamiento suficiente, investigadores sin tiempo dedicado y a la rotación permanente del personal de coordinación[6,9,11]. Una segunda tensión es la que separa el acceso masivo a la formación virtual en GCP de las persistentes brechas de competencia: el conocimiento declarativo de los principios de GCP no equivale a la capacidad de aplicarlos en un ensayo multicéntrico real con sus plazos e integridad de datos, lo que obliga a que cualquier agenda formativa contemple con igual rigor los componentes académicos y los prácticos supervisados[18,19].

El contexto latinoamericano ofrece referentes y advertencias: Brasil, México y Argentina han construido ecosistemas con mayor capacidad de atraer patrocinadores, aunque también enfrentan retos de formación y de equidad geográfica en la distribución de sitios[7,8]. Colombia tiene la oportunidad de aprender de esas experiencias y diseñar desde el inicio un modelo que integre la calidad formativa, el reconocimiento institucional y la sostenibilidad económica. Fortalecer la capacidad local de investigación no es solo una decisión de política científica: con su diversidad étnica, geográfica y epidemiológica, Colombia tiene un argumento de peso para reclamar una participación mayor y más autónoma en la generación de evidencia clínica; es también, en última instancia, una decisión de justicia en salud[2].

Conclusiones

La coordinación de estudios clínicos y la formación de investigadores son condiciones indispensables para transformar el ecosistema de investigación clínica en Colombia. La evidencia revisada apunta a una agenda que articula cuatro ejes interdependientes: actualización del marco regulatorio hacia los estándares ICH E6 (R3), creación de una oferta académica formal para el CRC e investigadores, reconocimiento institucional de estos roles como profesiones con trayectoria propia y articulación sostenida de los actores del ecosistema bajo una política pública de ciencia, tecnología e innovación. Ninguno de estos ejes opera de manera aislada: la regulación sin formación no genera capacidad; la formación sin reconocimiento no genera retención; el reconocimiento sin financiamiento no genera sostenibilidad. La transformación del sector exige simultaneidad y coherencia por parte del INVIMA, del Minciencias, de las facultades de medicina y de ciencias de la salud, de la industria farmacéutica y de las agremiaciones del sector. Colombia lleva más de 15 años construyendo una base regulatoria sólida. El paso pendiente es invertir con la misma determinación en el talento humano que la haga viable. El momento es ahora.

Financiación

El presente trabajo no recibió financiación externa

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés con el presente trabajo.

Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de igual manera con el material científico e intelectual, análisis de los datos y redacción del manuscrito.

Uso de herramientas de inteligencia artificial

Los autores declaran que no se ha utilizado ninguna herramienta de inteligencia artificial (como ChatGPT, Copilot, Gemini, u otras) en la redacción, análisis o revisión de este artículo.

Referencias

1. Kilmarx PH, Goraleski KA, Khan E, Lindo JF, Saravia NG. Building Research Capacity in Low- and Middle-Income Countries and Pandemic Preparedness: Lessons Learned and Future Directions. Am J Trop Med Hyg. 2024;110(3):417-420. Disponible en: https://doi.org/10.4269/ajtmh.23-0675
2. Dakhil ZA, Cader FA, Banerjee A. Challenges in Clinical Research in Low and Middle Income Countries: Early Career Cardiologists' Perspective. Glob Heart. 2024;19(1):10. Disponible en: https://doi.org/10.5334/gh.1293
3. Ministerio de Salud de Colombia. Resolución 8430 de 1993: por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá: Ministerio de Salud; 1993.
4. Pineda Velandia LA, Sierra Esteban FJ. Mecanismos para el fortalecimiento de la investigación clínica: la experiencia colombiana. Rev Panam Salud Publica. 2019;43:e70. Disponible en: https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.70
5. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. Centros de investigación certificados en Buenas Prácticas Clínicas: informe actualizado a diciembre 2024. Bogotá: INVIMA; 2024.
6. Molina de Salazar DI. Estado de la investigación clínica en Colombia. Acta Med Colomb. 2018;43(4):179-182.
7. Werutsky G, Barrios CH, Cardona AF, et al. Perspectives on emerging technologies, personalised medicine, and clinical research for cancer control in Latin America and the Caribbean. Lancet Oncol. 2021;22(7):e488-e500. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00523-4

8. Zavaleta-Monestel E, Martínez-Vargas E, Mora-Jiménez J, Arguedas-Chacón S. Reframing Clinical Research in Latin America: Implications of Underrepresentation for Health Systems and Global Evidence. Cureus. 2026;18(2):e102829. Disponible en: https://doi.org/10.7759/cureus.102829
9. Centro de Investigación Clínica MIC. La categorización de investigadores en Minciencias, un problema a solucionar [Internet]. Bogotá; 2022 [citado 2026 Mayo]. Disponible en: https://ipsmic.com
10. Barrios CH, Reinert T, Werutsky G. Global breast cancer research: moving forward. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018;38:441-450. Disponible en: https://doi.org/10.1200/EDBK_209183
11. International Council for Harmonisation. ICH Guideline E6(R3): Good Clinical Practice. Integrated Addendum to ICH E6(R2). Ginebra: ICH; 2025 [citado 2026 Mayo]. Disponible en: https://www.ich.org
12. Mora V, Colantuono S, et al. Clinical research coordinators: Key components of an efficient clinical trial unit. Contemp Clin Trials Commun. 2023;32:101057. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.conctc.2023.101057
13. Peralta G, Sánchez-Santiago B. Navigating the challenges of clinical trial professionals in the healthcare sector. Front Med. 2024;11:1400585. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1400585
14. IntuitionLabs. Clinical Research Roles: PI, CRC, CRA & PM Explained. Updated for ICH E6(R3) 2025 [Internet]. San Jose: IntuitionLabs.ai; 2026 [citado 2026 Mayo]. Disponible en: https://intuitionlabs.ai/articles/key-clinical-research-roles
15. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. El Invima lanza Diplomado y Curso en Buenas Prácticas Clínicas: Regulación y Ética en Investigación Clínica en Colombia. Bogotá: INVIMA; 2025 Oct [citado 2026 Mayo]. Disponible en: https://www.invima.gov.co
16. DuBois JM, Mozersky JT, Antes AL, et al. Assessing clinical research coordinator knowledge of good clinical practice: An evaluation of the state of the art and a test validation study. J Clin Transl Sci. 2020;4(3):199-207. Disponible en: https://doi.org/10.1017/cts.2019.440
17. American Society of Hematology. ASH Clinical Research Training Institute (CRTI) in Latin America [Internet]. Washington DC: ASH; 2024 [citado 2026 Mayo]. Disponible en: https://www.hematology.org
18. Collaborative Institutional Training Initiative – CITI Program. Clinical Research Coordinator (CRC) Training Series [Internet]. Miami; 2024 [citado 2026 Mayo]. Disponible en: https://about.citiprogram.org
19. Clemens SAC, Gonzalez I, Sereni D, et al. Clinical trial capacity building in a pandemic: outcome of a rapid site readiness project in Latin America. Front Public Health. 2024;12:1179268. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1179268
20. ConsultorSalud. Colombia enfrenta el reto de modernizar su regulación para atraer más estudios clínicos y beneficiar a los pacientes [Internet]. Bogotá; 2025 [citado 2026 Mayo]. Disponible en: https://consultorsalud.com
21. Molina de Salazar DI, Botero S, Giraldo GC. Investigación clínica y ensayos clínicos ¿En qué vamos? Acta Med Colomb. 2016;41(3 Supl):43-50.
22. Molina de Salazar DI, Giraldo GC. Impacto de la investigación clínica en el desarrollo de un país. Acta Med Colomb. 2012;37(4):167-170.
23. Asociación Colombiana de Centros de Investigación Clínica – ACIC. Curso de Coordinadores de Investigación Clínica [Internet]. Bogotá: ACIC; 2024 [citado 2026 Mayo]. Disponible en: https://cursos.aciccolombia.org/courses/curso-de-coordinadores/
24. International Air Transport Association – IATA. Dangerous Goods Regulations (DGR). 65th ed. Montreal: IATA; 2024.
25. Minciencias. Política nacional de ciencia, tecnología e innovación 2022-2031. Bogotá: Minciencias; 2022.
26. Penkunas MJ, Chong SY, Rhule ELM, et al. Designing the next generation of implementation research training for learners in low- and middle-income countries. Global Health. 2021;17(1):63. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12992-021-00714-3
27. Eldridge L, Goodman NR, et al. Barriers and Opportunities for Cancer Clinical Trials in Low- and Middle-Income Countries. JAMA Netw Open. 2025;8(4):e257733. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.7733
28. Garzón-Dangond JM, et al. Challenges and Opportunities for Cancer Clinical Trials Development in Latin America. JCO Glob Oncol. 2025;11:e2500383. Disponible en: https://doi.org/10.1200/GO-25-00383
29. Speicher LA, Fromell G, Avery S, et al. The Critical Need for Academic Health Centers to Assess the Training, Support, and Career Development Requirements of Clinical Research Coordinators. Clin Transl Sci. 2012;5(6):470-475. Disponible en: https://doi.org/10.1111/j.1752-8062.2012.00423.x
30. Behar-Horenstein LS, Prikhidko A, Kolb HR. Advancing the practice of CRCs: Why professional development matters. Ther Innov Regul Sci. 2018;52(6):708-717.
31. World Health Organization. Strengthening clinical trials to provide high quality evidence on health interventions and support informed decision-making. Resolution WHA75.8. Ginebra: WHO; 2022.
32. Asociación Colombiana de Facultades de Medicina – ASCOFAME. Investigación médica como eje de formación: informe del programa de formación de jóvenes investigadores. Bogotá: ASCOFAME; 2022.

MEDICINA

Review article

Public policy in clinical research: a necessity for Latin America

Política pública en investigación clínica: una necesidad para América Latina

Nicolle Wagner-Gutierrez[1]*

[1]Gillings School of Global Public Health, The University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, USA

Received: June 19, 2026
Accepted: July 22, 2026
Published: September 16, 2026

***Correspondence:** Nicolle Wagner-Gutierrez. nwagnerg@unc.edu

Abstract

Clinical trials are a fundamental component of modern medicine and evidence-based healthcare. Despite representing more than 8% of the world's population and carrying a growing burden of communicable and non-communicable disease, Latin America continues to account for a disproportionately small share of global clinical trial activity. This article presents a narrative review of the literature on clinical research governance, ethics, and regulatory policy in Latin America, with particular attention to the Colombian context. Relevant regional and international publications were reviewed to examine the historical evolution of research oversight systems, the persistent ethical and structural challenges, recent regulatory modernization efforts, and emerging opportunities to strengthen locally relevant research capacity. The review describes how the current clinical research landscape in Latin America has been shaped by the globalization of pharmaceutical research, the expansion of multinational industry-sponsored trials, and the uneven development of national regulatory and ethics oversight systems. Persistent barriers identified across the literature include regulatory fragmentation, limited support for investigator-initiated research, underinvestment in workforce and research infrastructure, variability in ethics governance capacity, and unequal distribution of the benefits generated through clinical research participation. Recent developments, including regulatory reform efforts in Brazil and Colombia, regional cooperative oncology networks, and initiatives to strengthen trial readiness and workforce development, suggest growing momentum toward a more active regional role in global evidence generation. For Colombia, ongoing INVIMA reforms and increased recognition of the economic and scientific value of clinical research create an important opportunity to strengthen local research capacity and expand participation in internationally relevant yet locally responsive clinical investigation. Sustained policy commitment, regulatory modernization, and investment in investigator-led research will be essential for achieving these goals.

Keywords: Clinical research governance. Regulatory policy. Clinical trials. Latin America. Research ethics.

Med 2026; 48(2): 378-387
https://doi.org/10.56050/RM-48-2-20
www.revistamedicina.net

© 2026 Los autores. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia **Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)**. Publicado con index en nombre de Academia Nacional de Medicina de Colombia.

Resumen

Los ensayos clínicos constituyen un componente fundamental de la medicina moderna y de la atención en salud basada en evidencia. A pesar de representar más del 8% de la población mundial y de enfrentar una creciente carga de enfermedades transmisibles y no transmisibles, América Latina continúa representando una proporción desproporcionadamente pequeña de la actividad global de ensayos clínicos. Este artículo presenta una revisión narrativa de la literatura sobre la gobernanza de la investigación clínica, la ética y la política regulatoria en América Latina, con especial atención al contexto colombiano. Se revisaron publicaciones regionales e internacionales relevantes con el fin de examinar la evolución histórica de los sistemas de supervisión de la investigación, los desafíos éticos y estructurales persistentes, los esfuerzos recientes de modernización regulatoria y las oportunidades emergentes para fortalecer la capacidad de investigación localmente relevante. La revisión describe cómo el panorama actual de la investigación clínica en América Latina ha sido moldeado por la globalización de la investigación farmacéutica, la expansión de ensayos multinacionales patrocinados por la industria y el desarrollo desigual de los sistemas nacionales de regulación y de supervisión ética. Entre las barreras persistentes identificadas en la literatura se encuentran la fragmentación regulatoria, el apoyo limitado a la investigación iniciada por investigadores, la insuficiente inversión en talento humano e infraestructura de investigación, la variabilidad en la capacidad de gobernanza ética y la distribución desigual de los beneficios derivados de la participación en investigación clínica. Los desarrollos recientes, incluidos los esfuerzos de reforma regulatoria en Brasil y Colombia, las redes cooperativas regionales en oncología y las iniciativas orientadas a fortalecer la preparación para ensayos clínicos y el desarrollo de capacidades, sugieren un creciente impulso hacia un papel regional más activo en la generación global de evidencia. Para Colombia, las reformas en curso lideradas por el INVIMA y el creciente reconocimiento del valor económico y científico de la investigación clínica representan una oportunidad importante para fortalecer la capacidad local de investigación y ampliar la participación en la investigación clínica, tanto internacionalmente relevante como localmente pertinente. El compromiso sostenido con las políticas públicas, la modernización regulatoria y la inversión en investigación liderada por investigadores serán fundamentales para alcanzar estos objetivos.

Palabras clave: Gobernanza de la investigación clínica. Política regulatoria. Ensayos clínicos. América Latina. Ética en investigación.

Graphical abstract



Highlights

- Latin America remains underrepresented in global clinical trial activity despite its large population and disease burden.
- Regulatory fragmentation and limited investment in local research capacity continue to constrain regional clinical research development.
- Recent reforms in Brazil and Colombia reflect growing momentum toward regulatory modernization and more efficient trial oversight.
- Strengthening investigator-initiated research and ethics governance is essential for developing sustainable regional research ecosystems.
- Colombia has an opportunity to transition from a host of externally sponsored trials to a more active contributor to global evidence generation.

Introduction

The relationship between public policy and clinical research is not peripheral; it is foundational. The rules governing who may conduct research, under what conditions, and with what protections determine whether countries generate trustworthy scientific evidence, protect participants, and benefit from the global pharmaceutical innovation ecosystem. In Latin America, this relationship has historically been uneven and reactive, shaped by longstanding tensions between the interests of international sponsors and the health needs of regional populations[1,2]. Recent analyses describe a rapidly evolving but highly unequal clinical research landscape across Latin America and the Caribbean, characterized by increasing trial activity alongside persistent gaps in infrastructure, funding, workforce development, and regulatory capacity[3].

Over the past three decades, Latin America has become an increasingly important region for the globalization of clinical research. Large urban populations, expanding medical infrastructure, relatively lower operational costs, and the availability of patients with limited access to advanced therapies have made the region attractive for multinational clinical trials[4–6]. Despite representing more than 8% of the global population and carrying a growing burden of communicable and non-communicable disease, Latin America continues to account for a disproportionately small share of global clinical trial activity.[7] However, leadership in trial design, funding, and evidence generation remains concentrated in high-income settings despite growing participation from middle-income countries[8]. At the same time, this expansion has exposed ongoing challenges related to regulatory oversight, ethics governance, research transparency, and the unequal distribution of the benefits generated through clinical research[1,2,9–12].

Colombia offers an important example within this broader regional context. Since 1993, the country has undergone substantial regulatory changes, established the National Institute for Food and Drug Surveillance (INVIMA) as its primary regulatory authority, and more recently emerged as a competitive destination for industry-sponsored clinical trials[13]. However, the country's research infrastructure remains focused on hosting externally sponsored protocols rather than generating locally relevant evidence, reflecting broader regional patterns and raising important policy questions[14]. Examining these challenges requires understanding both the historical evolution of research governance in the region and the structural factors that continue to shape clinical trial activity today.

This review examines the evolution of public policy in clinical research across Latin America, with particular attention to the Colombian context. It explores persistent regulatory, ethical, and structural challenges shaping clinical trial activity in the region and discusses potential policy directions for strengthening locally relevant research capacity.

Review approach

This article presents a narrative review of the literature on clinical research governance, public policy,

research ethics, and regulatory modernization in Latin America, with particular attention to Colombia. Literature was identified through searches of PubMed, Scopus, and Google Scholar using combinations of terms related to clinical trials, regulation, research ethics, Latin America, and Colombia. Peer-reviewed articles, policy analyses, and international guidance documents published primarily between 2000 and 2026 were included based on their relevance to clinical research governance and regional policy development.

Historical evolution: from ethical crisis to regulatory construction

The post-war foundations

The modern framework governing clinical research was built, in large part, in response to documented abuses. The Nuremberg Code of 1947[15] and subsequent versions of the Declaration of Helsinki[16] established the principle that informed consent is essential, that research must serve the interests of participants as well as science, and that vulnerable populations require special protection. For decades, however, these principles were inconsistently translated into regulatory practice across Latin America. Ethical frameworks were often adopted in principle but not fully operationalized through national legislation or oversight systems.

Early international clinical research conducted in Latin America exposed major gaps in regulatory oversight. Documented examples included the U.S. Public Health Service syphilis experiments in Guatemala between 1946 and 1948 and vaccine trials conducted in Costa Rica during the 1960s and 1970s without adequate consent or regulatory authorization[4]. These cases illustrated the vulnerability of countries operating without enforceable national research governance systems.

The regulatory construction phase (1990s to 2000s)

The 1990s marked a turning point driven by three converging forces: the HIV/AIDS pandemic, which made ethical conduct in developing-country trials a global political issue; the rapid globalization of pharmaceutical R&D; and the emergence of national regulatory agencies. In Colombia, Resolution 8430 of 1993 established the first framework for biomedical research ethics, requiring ethics committee review and informed consent for all research involving human subjects[13,17]. Brazil's Resolution 196/96 established a decentralized but nationally coordinated ethics oversight system that would become a regional reference model[18].

The EULABOR Project, a landmark European-Latin American comparative study of research ethics regulation systems, confirmed that by the mid-2000s most countries in the region had established formal research oversight systems, including national regulatory bodies, ethics committees, and legislative frameworks, but that the quality and enforcement capacity of these systems varied substantially[19,20]. The study found that despite different political contexts, governments were typically the drivers of system creation, with the Brazilian model standing out for several distinctive and potentially replicable strengths.[19]

This period also saw Latin America become an increasingly attractive destination for industry-sponsored Phase III trials[21]. Glickman et al.'s seminal 2009 analysis in the New England Journal of Medicine described several structural drivers behind this shift, including growing sample size requirements for regulatory submissions, difficulty recruiting participants with limited prior exposure to advanced therapeutics in high-income countries, and the speed advantages associated with sites that had faster ethics review processes[5]. Latin America, with its large urban populations, modern medical infrastructure, and large populations with limited access to standard therapies, became a preferred outsourcing destination[22]. At the same time, participation in multinational trials also expanded access to novel therapies, research infrastructure, and international collaboration opportunities for many institutions in the region.

The ethics-business tension: structural conflicts in the regional model

The globalization of clinical research has intensified longstanding debates regarding regulatory harmonization, participant protection, and the ethical distribution of research benefits across countries with differing institutional and economic capacities[23]. The expansion of industry-sponsored trials in Latin America has generated substantial critical literature documenting the ethical and scientific tensions embedded in the outsourcing model. Homedes and Ugalde, whose sustained body of work represents one of the most influential critical analyses of clinical trial outsourcing in the region, documented multiple dimensions of this problem: the misalignment between research priorities and local disease burdens; the systematic failure of trial sponsors and regulators to ensure post-trial access to proven treatments; the affordability crisis that renders approved products inaccessible to the populations in whom they were tested; and the ethical concerns arising from the conduct of research in resource-limited settings[9–11,24].

Their analysis found that many FDA-approved products tested in Latin America were either not marketed or remained inaccessible in the countries where trials had been conducted[9]. Also, independent pharmaceutical bulletins evaluated 80% of those products as offering no therapeutic advantage over existing treatments[11]. These findings illustrate a core ethical problem: populations may bear the burdens of research participation without equitable access to resulting therapies.

The tension between attracting research investment and protecting participants has been theorized most rigorously by Aguilera, DeGrazia, and Rid in their 2020 framework published in BMJ Global Health[2]. They identify an ethical trade-off that confronts every policymaker in a low- or middle-income country: regulatory protections that are too stringent risk deterring sponsors and excluding local populations from the potential benefits of international research; protections that are too permissive expose participants to exploitation and undermine scientific integrity. Their three-step ethical framework provides a practical tool for Colombian regulators navigating this terrain through the following steps: (1) assess whether the research is responsive to local health needs, (2) evaluate whether participant protections are appropriate, and (3) determine whether benefits are fairly shared[2].

The critical literature also documents the informed consent problem at the clinical level. Verastegui's study of informed consent procedures among advanced cancer patients in Mexico found that poverty, limited education, and the complexity of trial documentation systematically undermined the validity of consent, a finding with direct implications for Colombian contexts where similar social gradients apply[25]. The ethical imperative is not simply to obtain a signed form but to ensure genuine comprehension and voluntariness. Despite these concerns, multiple authors also emphasize that appropriately governed international collaboration can strengthen local research ecosystems, improve infrastructure, and expand therapeutic access when ethical safeguards and equitable benefit-sharing mechanisms are adequately implemented[2,22].

The Colombian context: achievements and persistent gaps

Colombia occupies a middle position in the Latin American research landscape as it tends to be more active than many smaller countries in the region but still less developed than Brazil or Argentina as a major research hub[3]. Between 2013 and 2022, Colombia accounted for 139 Phase III oncology trial sites, compared to 1,194 in Brazil and 485 in Argentina, placing it fifth in the region by total trial site volume[21]. A 2025 real-world evidence study evaluating the economic benefits of sponsored oncology trials in Colombia estimated that increasing patient participation in cancer clinical trials could generate substantial cost savings for the Colombian healthcare system, with modeled projections ranging from tens of millions to over one billion USD depending on enrollment scenarios and time horizons[26].

The regulatory landscape is overseen by INVIMA (created and established in 1993-1994) and later consolidated as the country's primary authority for clinical trial oversight and pharmaceutical regulation[27]. The comparative regulatory analysis by Argotti et al. identified important gaps between Colombian regulatory requirements and those of international reference authorities such as the FDA and EMA, particularly in areas including adaptive trial design, risk-based categorization of studies, and the absence of explicit pathways for master protocols, basket trials, and umbrella designs[13]. Regional analyses have similarly suggested that the expansion of oncology clinical research in South America may generate important economic, institutional, and infrastructure-related benefits for participating health systems and research centers[28]. Most regulatory frameworks in the region, including Colombia's, still do not formally accommodate many of these innovative methodologies despite their growing use in global oncology research[7].

The barriers identified by practicing oncologists reinforce the structural picture. A cross-sectional survey of Latin American medical oncologists found that regulatory complexity, lengthy approval timelines, insufficient funding for investigator-initiated research, and limited access to academic training were the four most commonly cited barriers to developing clinical research[29]. Ethics committee capacity and standardization emerged as important concerns. Studies evaluating research ethics systems in Latin America report persistent challenges related to independence, training, representation, and institutional oversight within ethics committees across the region[7].

The transparency dimension also requires attention. Lemmens and Herrera Vacaflor's 2018 analysis in the BMJ documented the coordination gap between regulatory spheres in the Americas: trial registration rates improved substantially between 2007 and 2013 as regional momentum built, but compliance remained inconsistent and reporting of results remained a persistent weakness[12,30]. As a result, transparency is not merely a scientific norm; it is a patient protection mechanism and a prerequisite for the functioning of evidence-based health policy.

For Colombian clinicians, these structural issues directly affect access to innovative therapies, opportunities to participate in investigator-led studies, and the applicability of evidence used in daily clinical decision-making. Strengthening local research capacity therefore has implications not only for national competitiveness but also for the quality and contextual relevance of patient care.

Innovations and emerging opportunities

Regulatory modernization

One of the most important recent developments in the Latin American regulatory landscape has been Brazil's ongoing regulatory reform efforts aimed at improving the efficiency of clinical trial authorization processes. Historically, approval timelines in Brazil have been substantially longer than in many competing research settings because of sequential review requirements involving both ANVISA and CONEP, often delaying trial activation and limiting participation in multinational studies[3]. Recent reforms, including Resolution RDC 945/2024, seek to address these barriers through streamlined review timelines and greater procedural efficiency[3,6,31].

Colombia has followed a parallel trajectory. In March 2025, INVIMA published Resolution 2025010547, introducing specialized working groups, risk-based categorization of regulatory submissions, virtual hearings for direct sponsor-regulator communication, and measures intended to address a backlog of over 14,000 pending pharmaceutical procedures[32]. These reforms, developed in collaboration with AFIDRO, reflect broader efforts to improve regulatory efficiency, reduce procedural delays, and facilitate communication between regulators and industry stakeholders[13]. The comparative regulatory analysis by Argotti et al. identifies a remaining structural challenge: while Colombia and its neighbors have improved procedural timelines, many regulatory frameworks in the region still differ substantially from international reference

authorities in areas including reliance pathways, adaptive trial designs, decentralized trial elements, and explicit regulatory accommodation of master protocols such as basket and umbrella trials[13]. Building these capabilities is an important next step for regulatory modernization in the region.

Regulatory modernization alone, however, is insufficient without parallel investment in human capital. Sustaining high-quality clinical research ecosystems requires trained clinician-investigators, biostatistical support, research coordinators, and institutional mentorship structures. Across Latin America, limited protected research time, insufficient academic funding, and workforce migration continue to constrain the development of investigator-led research programs. For this reason, regulatory reform should be understood as one component of a broader clinical research capacity agenda rather than a standalone solution.

From passive host to active contributor

The most consequential shift in the regional literature over the past five years is a change in framing. The earlier scholarship, dominated by critical analyses of outsourcing, positioned Latin America primarily as a vulnerable host of externally driven research[4,10,24]. More recent literature increasingly reframes the region as a potential active contributor to global evidence generation if appropriate policy conditions are established. Zavaleta-Monestel et al.'s 2026 synthesis in Cureus frames underrepresentation as an important limitation in regional health systems and research capacity: regions that cannot generate locally relevant evidence cannot adapt clinical guidelines to their populations, cannot conduct meaningful health technology assessments, and cannot make evidence-informed coverage decisions[33]. Garzon-Dangond et al.'s analysis in JCO Global Oncology proposes a Latin American Cancer Research for Equity Fund, regulatory convergence across national authorities, and systematic workforce investment as a three-pillar agenda for transforming the region from a peripheral participant to a central contributor[7].

The participation of Latin American cooperative oncology groups has demonstrated that organized research networks produce measurable improvements. Knapp et al.'s 20-year analysis of lung cancer trials found that the post-2012 period, marked by the consolidation of major regional cooperative groups, saw significant increases in trial participation across Brazil, Mexico, Argentina, Chile, and Peru, suggesting that research network organization may represent a modifiable determinant of regional research activity[34]. Phase I trials, historically negligible in the region, representing only 2% of total trial volume, remain an important area for future regulatory and infrastructure development[35].

A policy agenda for Colombia

The evidence reviewed here supports a coherent policy agenda for Colombia, organized around four priorities:

First, sustain and deepen INVIMA reform. The 2025 contingency plan represents genuine progress, but lasting reform will likely require more permanent incorporation of standardized timelines, risk-based review categories, and clearer regulatory pathways for adaptive trial designs. Colombia should also consider formal regulatory reliance agreements with authorities such as the FDA and EMA, enabling INVIMA to build on scientific reviews already conducted by reference agencies for multinational trials and potentially reduce duplicative regulatory processes for both sponsors and regulators[1].

Second, invest in ethics committee capacity. The systemic assessment of research ethics in Latin America and the Caribbean conducted using PAHO indicators identified persistent gaps in ethics committee independence, training, and resourcing across the region[1]. Colombia should establish accreditation standards for institutional ethics committees, support independent training programs, and develop national standard operating procedures aligned with international norms, treating ethics governance as a core component of research infrastructure rather than an administrative requirement.

Table 1. Key challenges and policy priorities for clinical research in Colombia.

Challenge	Current Impact	Proposed Policy Response
Regulatory delays	Reduced trial competitiveness; sponsors redirect to faster markets	Risk-based review; reliance pathways with FDA/EMA
Ethics committee variability	Inconsistent oversight; limited independence	National accreditation standards; funded training programs
Limited investigator-led funding	Dependence on industry-sponsored trials; misalignment with local disease burden	Public funding mechanisms protected academic research time
Absence of adaptive trial pathways	Delayed access to innovative methodologies	Formal regulatory guidance for master protocols and adaptive designs
Weak post-trial access frameworks	Equity concerns: approved therapies remain unaffordable in host countries	Mandatory access commitments; HTA integration in trial authorization

Third, create conditions for investigator-initiated research. The current Colombian trial portfolio remains dominated by industry-sponsored Phase III studies addressing primarily global commercial priorities. Barrios and Mano argue that independent clinical research requires structural supports including dedicated public funding, institutional salary protection for researcher-clinicians, collaborative research networks modeled on successful regional cooperative groups, and simplified regulatory pathways for lower-risk academic studies[14]. The economic case is strengthening: the Colombian healthcare system demonstrably saves substantial resources when patients participate in sponsored trials[26].

Fourth, align research with local disease priorities. The mismatch between the disease burden experienced by Latin American populations and the research conducted within the region remains a recognized structural challenge[22]. For Colombia, this includes developing a national clinical research priority agenda, strengthening mechanisms for post-trial access, linking research incentives to therapeutic areas with high local burden, and expanding health technology assessment capacity capable of translating clinical trial evidence into coverage and prescribing decisions. Implementation of these reforms will require sustained political commitment, interinstitutional coordination, and long-term financing mechanisms capable of surviving administrative and governmental transitions. **Table 1** summarizes the major challenges, their current impacts, and corresponding policy responses.

Conclusion

Public policy in clinical research is not a technical adjunct to science; it is a foundational condition for ensuring that scientific advances meaningfully benefit participating populations. Latin America's trajectory over the past seven decades reflects both the consequences of weak or fragmented research governance and the possibilities created through deliberate institutional development. Countries that established more stable and coordinated research oversight systems, with Brazil's CONEP model frequently cited as one of the clearest regional examples, generally developed stronger research capacity and greater participation in global clinical research activity[19].

Colombia now stands at an important moment in the evolution of its clinical research system. The economic benefits associated with sponsored trials are becoming increasingly quantifiable[26], regulatory modernization efforts are underway, and the regional literature offers both cautionary lessons and practical models for reform. The remaining challenge is

sustaining the political and institutional commitment needed to strengthen clinical research capacity as part of a broader public health and scientific development strategy. Clinical research policy should be approached as part of the infrastructure necessary to generate evidence relevant to local populations, strengthen health system decision-making, and expand equitable access to scientific advances. For the clinicians, researchers, and policymakers reading this review, the implications are concrete: participate in ethics committees, support investigator-initiated research, engage with regulatory reform efforts, and advocate for evidence generation that reflects the realities and health needs of Colombian patients.

Funding

No funding was received for the research, authorship, and/or publication of this article.

Authorship contribution

Nicolle Wagner Gutierrez: Conceptualization, Writing - review and editing, Validation, Writing - original draft, Visualization, Data collection, Supervision, Methodology, Investigation.

Conflicts of interest

The author declares that there are no commercial or financial conflicts of interest regarding this research.

Use of artificial intelligence tools

The author declares that no artificial intelligence tools (such as ChatGPT, Copilot, Gemini, or others) were used in the writing, analysis, or review of this article.

References

1. Aguilera B, Carracedo S, Saenz C. Research ethics systems in Latin America and the Caribbean: a systemic assessment using indicators. Lancet Glob Health. 2022 Aug 1;10(8):e1204–8. Available from: https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00128-0.
2. Aguilera B, DeGrazia D, Rid A. Regulating international clinical research: an ethical framework for policy-makers. BMJ Glob Health. 2020 May;5(5):e002287. Available from: https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-002287.
3. Gössling G, Rebelatto TF, Villarreal-Garza C, Ferrigno AS, Bretel D, Sala R, et al. Current Scenario of Clinical Cancer Research in Latin America and the Caribbean. Curr Oncol. 2023 Jan 4;30(1):653–62. Available from: https://doi.org/10.3390/curroncol30010050.
4. Homedes N, Ugalde A. Outsourcing Clinical Trials to Latin America: Causes and Impact. In. 2019. p. 115–44. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-17963-2_8
5. Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, Cairns CB, Harrington RA, Califf RM, et al. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. N Engl J Med. 2009 Feb 19;360(8):816–23. Available from: https://doi.org/10.1056/NEJMsb0803929.
6. de Melo AC. The changing landscape of oncology clinical trials in Latin America. Nat Rev Clin Oncol. 2026 May;23(5):317–8. Available from: https://doi.org/10.1038/s41571-026-01137-y.
7. Garzón-Dangond JM, Arrieta O, Mandó P, Corrales L, Martín C, Waisberg F, et al. Challenges and Opportunities for Cancer Clinical Trials Development in Latin America. JCO Glob Oncol. 2025 Dec;11:e2500383. Available from: https://doi.org/10.1200/GO-25-00383.
8. Rubagumya F, Hopman WM, Gyawali B, Mukherji D, Hammad N, Pramesh CS, et al. Participation of Lower and Upper Middle–Income Countries in Clinical Trials Led by High-Income Countries. JAMA Netw Open. 2022 Aug 18;5(8):e2227252. Available from: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.22.27252.
9. Homedes N, Ugalde A. Availability and affordability of new medicines in Latin American countries where pivotal clinical trials were conducted. Bull World Health Organ. 2015 Oct 1;93(10):674–83. Available from: https://doi.org/10.2471/BLT.14.151290.
10. Homedes N, Ugalde A. Clinical trials in Latin America: implications for the sustainability and safety of pharmaceutical markets and the wellbeing of research subjects. Salud Colect. 2016;12(3):317–45. Available from: https://doi.org/10.18294/sc.2016.1073.
11. Homedes N, Ugalde A. Health and Ethical Consequences of Outsourcing Pivotal Clinical Trials to Latin America: A Cross-Sectional, Descriptive Study. PloS One. 2016;11(6):e0157756. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157756.
12. Lemmens T, Vacaflor CH. Clinical trial transparency in the Americas: the need to coordinate regulatory spheres. BMJ. 2018 Jul 16;362:k2493. Available from: https://doi.org/10.1136/bmj.k2493.
13. Argotti U, Leyens L, Lisbona C, López P, Alonso-Orgaz S, Nevado A, et al. Comparison of the Latin America Regulation Landscape and International Reference Health Authorities to Hasten Drug Registration and Clinical Research Applications. Ther Innov Regul Sci. 2023 Nov;57(6):1287–97. Available from: https://doi.org/10.1007/s43441-023-00565-7.
14. Barrios CH, Mano MS. Is Independent Clinical Research Possible in Low- and Middle-Income Countries? A Roadmap to Address Persistent and New Barriers and Challenges. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2021 Apr 8;(41):221–30. Available from: https://doi.org/10.1200/EDBK_321335
15. The Nuremberg Code. In: Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10. Washington, DC: Government Printing Office; 1947.

16. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA. 2013;310(20):2191–4. Available from: https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053
17. Mateus JC, Varela MT, Caicedo DM, Arias NL, Jaramillo CD, Morales LC, et al. Does Resolution 8430 of 1993 respond to the current needs of ethics in health research with human beings in Colombia? Biomed Rev Inst Nac Salud. 2019 Sep 1;39(3):448–63. Available from: https://doi.org/10.7705/biomedica.4333.
18. Ministério Nacional da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. Bioética. 1996;4(2):15–25.
19. Lamas E, Ferrer M, Molina A, Salinas R, Hevia A, Bota A, et al. A comparative analysis of biomedical research ethics regulation systems in Europe and Latin America with regard to the protection of human subjects. J Med Ethics. 2010 Dec;36(12):750–3. Available from: https://doi.org/10.1136/jme.2009.035097.
20. CORDIS | European Commission [Internet]. France; 2008 [cited 2026 Apr 11]. Latin American and European systems of ethics regulation of biomedical research: comparative analysis of their pertinence and application for human subjects protection | EULABOR | Project | Fact Sheet | FP6. Available from: https://cordis.europa.eu/project/id/517861
21. Paredes de la Fuente R, Karol AB, Markus A, Argulian A, Omori R, Fujiwara Y, et al. Evolving Trends in Latin American Participation in Global Oncology Clinical Trials: A Decade of Phase III Activity (2013-2022). JCO Glob Oncol. 2026 Feb;12(2):e2500411. Available from: https://doi.org/10.1200/GO-25-00411
22. da Silva RE, Amato AA, Guilhem DB, de Carvalho MR, Novaes MRCG. International Clinical Trials in Latin American and Caribbean Countries: Research and Development to Meet Local Health Needs. Front Pharmacol. 2017;8:961. Available from: https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00961.
23. Silva RE da, Amato AA, Guilhem DB, Novaes MRCG. Globalization of clinical trials: ethical and regulatory implications. Int J Clin Trials. 2016 Feb 14;3(1):1–8. Available from: https://doi.org/10.18203/2349-3259.ijct20160472
24. Homedes N, Ugalde A, editors. Clinical Trials in Latin America: Where Ethics and Business Clash [Internet]. Vol. 2. Cham: Springer International Publishing; 2014 [cited 2026 May 8]. (Research Ethics Forum). Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-01363-3
25. Verástegui EL. Consenting of the vulnerable: the informed consent procedure in advanced cancer patients in Mexico. BMC Med Ethics. 2006 Dec 13;7:E13. Available from: https://doi.org/10.1186/1472-6939-7-13.
26. Rojas L, Sánchez N, Ceballos J, Robles A, Badillo CA, Abello V, et al. Economic Benefits of Sponsored Clinical Trials in Cancer for the Colombian Healthcare System: A Real-World Evidence Approach. Cancer Med. 2025 Aug;14(15):e71099. Available from: https://doi.org/10.1002/cam4.71099.
27. Asociación Colombiana de Hospitales y Clínicas. ACHC | Revista Hospitalaria del sector salud [Internet]. 2023 [cited 2026 Apr 19]. Invima, la garantía de salud pública en medicamentos y alimentos. Available from: https://revistahospitalaria.org/enportada/invima-la-garantia-de-salud-publica-en-medicamentos-y-alimentos-141/
28. de Oliveira Avellar W, Ferreira ÉA, Vieira ACRA, de Melo AC, Aran V. Clinical Cancer Research in South America and Potential Health Economic Impacts. Healthcare. 2023 Jun 15;11(12):1753. Available from: https://doi.org/10.3390/healthcare11121753.
29. Gomez H, Pinto J, Castaneda C, Vallejos C. Current barriers for developing clinical research in Latin America: A cross-sectional survey of medical oncologists. Clin Res Trials. 2015 Jan 1;1. Available from: https://doi.org/10.15761/CRT.1000108
30. Rodríguez-Feria P, Cuervo LG. Progress in trial registration in Latin America and the Caribbean, 2007-2013. Rev Panam Salud Publica Pan Am J Public Health. 2017;41:e31. Available from: https://doi.org/10.26633/RPSP.2017.31.
31. Sammarco AC, Caetano GS, Rodrigues AD, Carvalho LC de. Mattos Filho [Internet]. 2024 [cited 2026 Apr 19]. Anvisa updates clinical trial regulations. Available from: https://www.mattosfilho.com.br/en/unico/updates-clinical-trial-regulations/
32. Jimenez R. International Trade Administration [Internet]. 2025 [cited 2026 Apr 21]. Colombia Healthcare Pharmaceutical Regulatory Acceleration. Available from: https://www.trade.gov/market-intelligence/colombia-healthcare-pharmaceutical-regulatory-acceleration
33. Zavaleta-Monestel E, Martínez-Vargas E, Mora-Jiménez J, Arguedas-Chacón S. Reframing Clinical Research in Latin America: Implications of Underrepresentation for Health Systems and Global Evidence. Cureus. 2026 Feb;18(2):e102829. Available from: https://doi.org/10.7759/cureus.102829.
34. Knapp T, Nygaard J, Cassinat J, Galvez F, Gopalan PK. Lung Cancer Clinical Trials in Latin America in the Era of Cooperative Groups: A 20-Year Analysis. JCO Glob Oncol. 2024 Apr;10:e2300379. Available from: https://doi.org/10.1200/GO.23.00379.
35. Nardo M, Xavier CB, Franke F. Phase 1 Clinical Trials: Challenges and Opportunities in Latin America. J Immunother Precis Oncol. 2024 Aug;7(3):168–70. Available from: https://doi.org/10.36401/JIPO-23-42.

Miembros de la Academia Nacional de Medicina de Colombia

Miembros Honorarios residentes en Bogotá

Gabriel Riveros Dueñas
Jaime Arias Ramírez
Guillermo Sánchez Medina
Fernando Sánchez Torres
Jorge Reynolds Pombo
Zoilo Cuéllar Montoya
Augusto Galán Sarmiento
Helena Groot de Restrepo
Roberto Esguerra Gutiérrez

Miembros Honorarios fuera de Bogotá

Walter Gilbert
Eduardo Arciniegas
Rodolfo Llinás Riascos
Yuri Belenkov
Antonio Fernández
James Stanley
Enrique Moreno González
Álvaro Morales Gómez
Juan Ramón De La Fuente
Enrique Wolpert
Nubia Muñoz
Richard John Roberts
Alonso Gómez Duque

Miembros Número residentes en Bogotá

Jaime Escobar Triana
Hugo A. Sotomayor Tribín
Herman Esguerra Villamizar
Germán Gamarra Hernández
Francisco J. Henao Pérez
Álvaro Rodríguez Gama
Jaime Fandiño Franky
Gabriel Carrasquilla G.
Ricardo Salazar López
Martha Lucía Tamayo Fernández
Augusto Peñaranda Sanjuán
César Alberto Jáuregui Reina
Manuel G. Uribe Granja
Alberto Vanegas Saavedra
Orlando Pérez Silva
Mario Arturo González
Alberto Vélez van Meerbeke
David Vásquez Awad
Gustavo Landazábal
Jorge Felipe Ramírez Leon
Jairo Reynales Londoño
Guillermo Sánchez Vanegas
Oswaldo Borráez Gaona
Gustavo A. Quintero H.
Herman Redondo Gómez
Robin Germán Prieto Ortiz
Horacio Giraldo Estrada
Carlos Arturo Álvarez Moreno
Ernesto Andrade Pérez
Alejandro Niño Murcia
Martha Patricia Rodríguez
John Mario González
Ariel Iván Ruiz Parra
Luis María Murillo Sarmiento
Enrique Ardila Ardila
José Ricardo Navarro Vargas
María Claudia Ortega López

Miembros Número fuera de Bogotá

Jorge E. Maldonado A.
Jaime Gómez González
Alfredo Jácome-Roca
Roberto Liévano Perdomo
Antonio Iglesias Gamarra
Luis R. Caraballo García
Jaime Eraso López
Manuela Berrocal Revueltas
Darío Morón Díaz
José Antonio Lacouture D.
Jaime Forero Gómez
Eduardo Álvarez Peñalosa
Miguel Orticochea Aguerre
Rafael Alarcón Velandia
Arnulfo Rodríguez Cornejo
Hernán Urbina Joiro
César Arroyo Eraso
Juan Daniel Ordoñez Ordoñez
Pio Iván Gómez Sánchez
Álvaro Monterrosa Castro
Alfonso Sánchez Medina
Michel Faizal Geagea
Jairo Reynales Londoño
Alberto Vanegas Saavedra

Miembros Correspondiente extranjero

George M. Halpern
Juan José Gagliardino
José María Paganini
Jorge Yunis
Francisco José Mardones
Adolfo Firpo Betancourt
Joaquín Salcedo Aldrete
Norman I. Maldonado
Pablo A. Pulido M.
Marvin José López
Patricio López Jaramillo
Mario Paredes Suárez
Eduardo Barboza
Rafael Muci Mendoza
Francisco López Muñoz
Kai Uwe Lewandrowski
Valentín Fernández de la Gala
Gaetano Ciancio

Miembros Correspondientes residentes en Bogotá

Vicente González R.
Ángela González Puche
Germán Durán Avendaño
Hernando Sarasti Obregón
Fabio Varón Vega
Luis Fernando Giraldo Cadavid
Jaime Alvarado Bestene
Ricardo Rueda Sáenz
Ramón Abel Castaño Yepes
Eduardo Londoño Schimmer
Francisco Núñez León
Mario Bernal Ramírez
Luis Eduardo Cavelier C.
Camilo Uribe Granja
German Riaño Gamboa
Elizabeth García Gómez
Pablo Rosselli Cock
Alberto Barón Castañeda
Alberto Gómez Gutiérrez
Miguel Ronderos Dumit
Luz Helena Sánchez Gómez
Francisco José Yepes Luján
Luis Antonio Gómez Cadena
Juan Manuel Anaya Cabrera
Adriana Rojas Villarraga
Ángela María Ruiz S.
Arecio Peñaloza Ramírez
Margaret Ordóñez de Danies
Guillermo Ortiz Ruíz
Gloria Arias Nieto
Rodolfo Vega Llamas
Luis Fernando Cifuentes Monje
Germán Forero Bulla
Roberto D'Achiardi Rey
Alvaro Casallas Gómez
Andrés Caballero Arteaga
Alejandro Casas Herrera
Álvaro Adolfo Faccini
Ivonne Jeannette Díaz Yamal
Andrés F. Cardona Zorrilla
José Joaquín Caicedo Mallarino
Jorge Hernando Ulloa Herrera
Luz Marcela Celis Amortegui
Mario Gabriel Torres Calixto
Pedro Felipe Ibarra Murcia
Luis Carlos Domínguez Torres
Robin Alonso Rada Escobar
Natalia Hernández Mantilla
Carlos Pérez Díaz
Daniel Fernández
Alejandro Bautista
Carlos Eduardo López Valderrama
Fernando Raffán Sanabria
Alejandra de la Torre Cifuentes
Enrique Melgarejo Rojas
Álvaro Franco Zuluaga
Manuel Galindo Arias
Manuel Camacho Montoya
Hugo Alberto Fajardo Rodríguez
Franklin Estuardo Escobar Córdoba
Carlos Alberto Castro Moreno
Germán Fernández Cabrera
Germán Carrillo Arango
Carlos Alfonso Duarte Torres
Carlos José Castro Espinosa
Rodrigo Muñoz Tamayo
Giancarlo Buitrago Gutiérrez
John Ospina Nieto
Carlos Augusto Medina Siervo
Diego León Severiche Hernández
Zoilo Cuéllar Sáenz
Edgar Hernando Rojas Soto
Robinson Fabian Cuadros Cuadros
Manuel Enrique Cadena Guitérrez

Miembros Correspondientes residentes fuera de Bogotá

Braulio Mejía
Gustavo Román Campos
Andrés de Francisco Serpa
Magdalena Serpa
José Nader Nader
Ricardo García Bernal
Daniel Jácome Roca
Ricardo Cardona Villa
Jaime Eduardo Bernal V.
Alejandro Jadad Bechara
Diana Patricia Díaz Hernández
Miguel Antonio Mesa Navas
Mauricio Vasco Ramírez
Juan Guillermo Tamayo Maya
Jorge Eduardo Rico Fontalvo
Alejandro Vargas Gutiérrez

Mario Melguizo Bermúdez
Luis Gabriel Cuervo
Julio César Delgado Cobos
Hernando Vargas Uricoechea
Lina María Triana Lloreda
Camilo Blanco Avellaneda
Álvaro Enrique Sanabria Quiroga
Herney Andrés García Perdomo
Linda Carime Cendales Behaine
Diego Gabriel Chaves Gnecco
Diego Andrés Rosselli Cock
Carlos Alberto Velasco Benítez
Melba Franky de Borrero
Ernesto J. Otero Leongómez
Franklin José Espitia de la Hoz
William Omar Contreras López
Héctor Espinosa García
José Óscar Gutiérrez Montes

Miembros Asociados
Felipe Guhl
Álvaro Muñoz
Beatriz Suárez de Sarmiento
Sonia Echeverri de Pimiento
Elmer Escobar Cifuentes
Gonzalo Correal Urrego
Luis Alejandro Barrera A.
Patricia Savino Lloreda
Miguel de Zubiría Samper
Germán Velásquez Arango
Luis Carlos Villamil Jiménez
Gabriel Oswaldo Alonso Cuéllar

Capítulos de la Academia Nacional de Medicina

Capítulo del Atlántico

Presidente: Julio Mario Llinás Ardila

Miembros Activos

Álvaro Peinado Vila
Carlos Barrera Guarín
Carlos López Pinto
Carlos Tache Zambrano
Jaime Castro Blanco
Jesús Pérez García
Ana María Segura
Libardo Diago Guerrero
Teobaldo Coronado
Rubén Darío Camargo Rubio

Capítulo de Córdoba

Presidente: Álvaro Bustos González

Miembros Activos

Alejandro Agresoth de la Ossa
Antonio Jiménez Larrarte
Catalina Tovar Acero
Doris Tatiana Lopera Blandón
Francisco Rodríguez Yances
Gabriel Milanés Gallo
Heiser Arteaga Pautt
Humberto González Calderin
Juan David Lacouture Suárez
Jorge Alberto Ordosgoitia Santana
Jorge Luis Zapateiro Pérez
José Luis Buelvas Berrocal
José Luis Méndez Méndez
José Porto Valiente
Juan Carlos De Giovanni
Lázaro Pérez Estarita
Lorena Mahuad Puche
Luciano Lepesqueur Gossain
Lyda Marcela Espitia Pérez
Nany Katrini Castilla Herrera
Rolando Bechara Castilla
Sara Soto De León
Tatiana Espinosa Espitia
Víctor Otero Marrugo

Capítulo del Huila

Presidente: Jimmy E. Numa Rodríguez

Miembros Activos

Alberto E. Trespalacios
Alfredo Hernán Bahamón M.
Antonio Acevedo Ángel
Efraím Amaya Vargas
Fravio Vargas Tovar
Germán Liévano Rodríguez
Gilberto Astaiza
Giovanny Lastra
Héctor Adolfo Polanía
Luis Alberto Amaya
Luis Augusto Puentes M.
Luis Guillermo Cano
María del Pilar Peña
Raúl Darío Rodríguez A.
Rodrigo Lara Sánchez
Silvia Madi Buitrago

Capítulo de Nariño

Presidente: Arturo Patiño Bravo

Miembros Activos

Luis Enrique Becerra Coral
Ricardo Benavides Molineros
Cástulo Cisneros Rivera
José María Corella Hurtado
Ricardo Guzmán Mora
Jorge Martínez Díaz
Filipo Morán Montenegro
Edgar Villota Ortega
Álvaro de Jesús Villota Viveros
Fabio Augusto Zarama Márquez
Ricardo Alberto Zarama Márquez
Enma Guerra Nieto
Gerardo Luna Salazar
Jaime Eraso López

Miembros Correspondiente

Cecilia Elizabeth Trujillo Montalvo
Sonia María Gómez Erazo

Capítulo de Norte de Santander

Presidente: Marco O. Fonseca González

Miembros Activos

Álvaro Granados Díaz
Angélica Lizcano
Carlos Iván Peñaranda Gómez
Francisco Ramírez
Hernando A. Villamizar Gómez

Ilse Hartmann de Yañez
Jairo Lizarazo
Jesús Antonio Chaustre Buitrago
Jorge Uribe Calderón
José Eustorgio Colmenares Ossa
José Manuel Pinzón Rojas
Luis Felipe Matamoros Barreto
Manuel Moros
Marcel Quintero
Mario Izquierdo Sandoval
Miguel Chanin
Oscar Antonio Parada Parada
Rafael Alberto Fandiño Prada
Rafael Darío Rolón Duarte
Rafael Colmenares
Sergio Enrique Urbina
Sergio Urbina Urbina

Capítulo del Quindío

Presidente: Roberto Estefan Chehab

Miembros Activos

Adonirán Correal Barrios
Alexander H. Colorado Q.
Ángela L. Londoño Franco
Arley Gómez López
Aura Sofía Arbeláez Giraldo
David Alberto Ossa Pizano
Diego Gutiérrez Mejía
Edgar Manuel Carvajal Rojas
Edgar Sabogal Ospina
Gregorio Sánchez Vallejo
Guillermo Ernesto José Ramírez C.
Gustavo Román Rodríguez
Hernán Jaramillo Botero
Jaime Sánchez Vallejo
Jairo Alberto Malagón Ortiz
Jairo Humberto Sanabria Vásquez
John Carlos Castaño Osorio
Jorge Enrique Gómez Marín
Juan Carlos Vélez Sáenz
Juan Farid Sánchez López
Marco Alfonso Nieto García
Néstor Ricardo Botía Silva
Omar Botero Patiño
Óscar A. Colonia Gutiérrez
Óscar A. Bonilla Sepúlveda
Patricia Landazuri
Rafael E. López Mogollón
Rafael Fernando Parra Cardona
Silvia Isaza Restrepo
Sol Patricia Castañeda Rubio

Capítulo de Santander

Presidente: José Luis Osma Rueda

Miembros Activos

Álvaro Yepes
Arnulfo Rodríguez
Boris Eduardo Vesga Angarita
Elieth del Socorro Gómez A.
Gabriel Jesús Gutiérrez Giraldo
Gerardo González Vesga
Germán Duarte Hernández
Germán Gamarra H.
Jesús Solier Insuasty Enríquez
Juan Daniel Ordóñez Ordóñez
Juan José Cañas Serrano
Julio César Mantilla Hernández
Luis Ernesto Téllez Mosquera
Mauricio Duarte Vergara
Miguel Ángel Alarcón
Myriam Serrano Arenas
Patricia Elvira Arria Rada
Ricardo Molina Valencia
Rosendo Castellanos Suárez
Juan Guillermo Barrera
Jorge Leopoldo Peña
Douglas Quintero Latorre
Federico Silva

Capítulo del Tolima

Presidente: Rodrigo Rubio Rubio

Miembros Activos

Fernando Espinosa Tovar
Juan Carlos Rodríguez Pulido
Juan Ruiz Schinitter

Academias Regionales

Academia de Medicina de Medellín

Presidente: Jhon Jairo Bohorquez Carrillo

Miembros Honorarios

Álvaro Cardona Saldarriaga
Alberto Uribe Correa
Carlos Alberto Gómez Fajardo
Carlos José Jaramillo
Carlos Santiago Uribe Uribe
German Campuzano Maya
Giovanni García Martínez
Helena Espinosa de Restrepo
Hernando Posada González
Luciano Alejandro Vélez Arroyave
Luis Alberto Correa Cadavid
Luis Fernando Gómez Uribe
Mario Melguizo Bermúdez
Bernardo Chica Molina
Fernando Álvarez Echeverri
Santiago Eugenio Acebedo Agudelo
Fernando Londoño Martínez
Tiberio Álvarez Echeverri
Vilma Piedrahita de Mejía
Francisco Javier Lopera Restrepo
Francisco Javier Tamayo Jaramillo
Hildebrando Mejía Mesa
Iván Darío Vélez Atehortúa
Jaime Restrepo Cuartas
Jairo García Gómez
José María Maya Mejía
José Rodrigo Restrepo González
Luis Fernando García Moreno
Marcos Restrepo Isaza
María Patricia Arbeláez Montoya
Miguel Antonio Yepes Parra
Oscar Álvarez Barrera
Pablo Alejandro Vélez Restrepo
Rocio Gomez Gallego
Silvia Blair Trujillo
Yolanda Torres de Galvis

Miembros Número

Alejandro Vargas Gutiérrez
Diana Patricia Díaz Hernández
Domingo Iván Caraballo Gracia
Elkin Martínez López
Emilio Alberto Restrepo Baena
Fabio Sánchez Escobar
Guillermo Henao Cortés
Héctor Manrique Valencia
Adriana Lizt Arango Córdoba
John Jairo Bohórquez Carrillo
Jorge Eduardo Rico Fontalvo
Juan Carlos Restrepo Gutiérrez
Juan Guillermo Tamayo Maya
Ligia Montoya Echeverri
Luis Fernando Botero Posada
Luis Javier Castro Naranjo
Miguel Antonio Mesa Navas
Nicolas Jaramillo Gómez
Margarita María Velásquez Lopera
Oscar Sierra Rodriguez
Carlos Alberto Sánchez Quintero
Carlos Guillermo Gutiérrez Trujillo
Christan Cock Hernández
Clara María Solorzano Peláez
Iván Darío Vélez Bernal
Jaime Robledo Restrepo
Jesús Dapena Botero
John Jairo Aristizábal Gómez
Juan Bernardo Ochoa Gautier
Juan David Bravo Acosta
Juan Guillermo Ortega Jaramillo
Sergio Bernal González
Luis Conrado Federico Velásquez
Martha Ofelia Correa Posada
Mauricio Lema Medina
Mauricio Vasco Ramírez
Rodrigo Castaño Llano
Verónica Abad Londoño

Miembros Correspondiente

Nora María Cardona Castro
Álvaro Mercado Juri
Lucas Bojanini Acevedo
Alfonso Mejía Vélez
Carlos Alberto Velásquez Posada
Felipe Eduardo Marino Isaza
Francisco Gómez Perineau
Juan Diego Ciro Quintero
Juan Manuel Toro Escobar
Pablo Javier Patiño Grajales
Paula Andrea Díaz Valencia
Paula Catalina Vásquez Marín

Academia de Medicina de Cartagena

Presidente: Manuela Berrocal Revueltas

Miembros Honorarios

Alberto Zabaleta Lombana
Fernando Sánchez Torres
Luis Yarzagaray Cogollo
Jaime Eduardo Bernal Villegas

Miembros Número

Aiken Betancourth Piñeres
Álvaro Monterrosa Castro
Aquiles González D. Filipo
Benjamín Blanco Martínez
Darío Morón Díaz
Emilio Juan Bechara
Francisco Herrera Sáenz
Heli Hernández Ayazo
Hernán Urbina Joiro
Jaime Barrios Amaya
José Abisambra Socarrás
Francisco Juan Montes
Luis Caraballo Gracia
Manuela Berrocal Revueltas
Mario Mendoza Orozco
Miguel Ghisays Ganen
Pedro Pérez Rosales
Ramiro Tenorio Tuiran
Raúl Vargas Moreno
Uriel Mathieu Fortich

Miembros Correspondiente

Álex González Grau
Carlos García del Río
Edwin Maza Anaya
Gilberto Suárez González
Gustavo Méndez Carlos
Henry Vergara Sagbinni
Igor Bonnet Palencia
Libardo Diego Guerrero
Nelson Alvis García

Academia de Medicina de Caldas

Presidente: Hernando Gracia Zabala

Miembros Honorarios

Mario Orozco Hoyos
Jahir Giraldo González
Horacio Villegas Villegas
Cecilia Correa de Ramírez
Norman Ramírez Yusti
Jorge Raad Aljure

Miembros Número

Bernardo Ocampo Trujillo
Bernardo Ocampo Trujillo
Adriana del Pilar Arcila Rivera
Hernando García Zabala
Hernán Darío Salazar Piedrahita
Juan Manuel Giraldo Santacoloma
Gabriel Eduardo Saffón Botero
Óscar Salazar Gómez
Natalia García Restrepo
Carlos Alberto Montoya Martín
Rodrigo Cardona Marín
José Norman Salazar González
Luisa María Villegas Tizón
Claudia Patricia Jaramillo Ángel
Carlos Eduardo Gómez Vera
Juan Felipe Valencia Ríos
Cristian Camilo Giraldo Ramírez
Gentil Gómez Mejía
Campo Elías Castillo Pinilla
Gonzalo Mejía García
Iván Mauricio Javela Sotelo
Jorge Rafael Villamizar Rubio
José Fernando Gómez Montes
Julián David Bohórquez Carvajal
Olga Marina Restrepo Jaramillo
Mauricio Calderón Marulanda

Miembros Correspondiente

Ana María Montoya Bernal
Alberto Hernández Suárez
Gimena Arango Mejía
Claudia Patricia Henao Lerma
Alberto Gómez Giraldo
Alexander Trujillo Mejía
Sonia Rocío de la Portilla Maya
Carlos Alfonso Polo Galíndez
Jaime Andrés Rodríguez Bermúdez
Mauricio Hernando Valencia Agudelo
Jorge Iván Marín Uribe
Kevin Fernando Montoya Quintero
Isabel Cristina Mesa Francoa
Andrés Ignacio Chala Galindo
Carolina Cárdenas Henao
Diana María Otálvaro Trejos
Dora Inés Molina de Salazar
Fernando Álvarez López
Fernando Arango Gómez
Gilberto Gamboa Bernal
Guillermo López Guarnizo
Gustavo Alberto Salazar Arias
Héctor Fabio Cardona Valencia
Jimena Aristizábal López
Jimmy Jovani Gómez Gómez
Johan Sebastián Villada Gómez
Jorge Iván Marín Uribe
Jose Daniel Rojas Patiño
Juan David Hernández Leal
Luz Emilia Restrepo Marín
Mario Figueroa Barrera
Orbert Ernesto Ramírez Orozco
Sandra Patricia González Peña

Sebastián López Velásquez
Soraya Noreña Pera

Academia del Valle del Cauca

Presidente: Nestor Harry Amorocho Pedraza

Miembros Honorario Fundador

Rodrigo Guerrero Velasco

Miembros Honorarios

Antonio José Montoya Casella
Víctor Manuel Salamanca Solís
César Iván Varela Hernández
Adolfo León Vera Delgado

Miembros Número

Aura Liliana Arias Castillo
Pedro José Villamizar Beltrán
Diego Sarmiento Marulanda
Héctor Mario Rengifo Castillo
Julián Alberto Herrera Murgueitio
Luis Hernando Moreno Macías
Carlos Alberto Velasco Benítez
Melba Franky de Borrero
José Óscar Gutiérrez Montes
Néstor Harry Amorocho Pedraza
Jaime Manuel Restrepo Restrepo
José Mauricio Ocampo Chaparro

Miembros Correspondiente

Ignacio Alberto Concha Eastman

Miembros Asociados

Diego Germán Calero Llanes
María Cecilia Arturo Rojas
Carlos Andrés Pineda Cañar
Eduardo Castrillón Muñoz
Jorge Hernán Jiménez Restrepo
Chistian Andrés Rojas Cerón

Miembros Asociados Distinguidos

Julián Alberto Herrera Murgueitio
Jesús Alfredo Rengifo Arce

Asociaciones y sociedades científicas afiliadas a la Academia

- Academia Colombiana de Pediatría y Puericultura
- Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología
- Asociación Bogotana de Perinatología
- Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología
- Asociación Colombiana de Cirugía
- Asociación Colombiana de Cirugía de Mano
- Asociación Colombiana de Cirugía Vascular y Angiología
- Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica
- Asociación Colombiana de Endocrinología
- Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva
- Asociación Colombiana de Gastroenterología
- Asociación Colombiana de Gerontología y Geriatría
- Asociación Colombiana de Ginecología y Obstetricia
- Asociación Colombiana de Hepatología
- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO
- Asociación Colombiana de Coloproctología
- Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación
- Asociación Colombiana de Medicina Interna
- Asociación Colombiana de Medicina Legal y Ciencias Forenses
- Asociación Colombiana de Menopausia
- Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax
- Asociación Colombiana de Neurología
- Asociación Colombiana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Maxilofacial y Estética Facial, ACORL
- Asociación Colombiana de Parasitología y Medicina Tropical
- Asociación Colombiana de Psiquiatría
- Asociación Colombiana de Radiología Nacional
- Asociación Colombiana de Reumatología
- Asociación Colombiana de Sociedades Científicas
- Asociación Colombiana de Toxicología Clínica
- Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor
- Corporación centro regional de población - CCRP
- Federación colombiana de asociaciones de obstetricia y ginecología - FECOLSOG
- Federación colombiana de asociaciones de perinatología - FECOPEN
- Instituto Colombiano del Sistema Nervioso - Clínica Monserrat
- Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación
- Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
- Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología

- Sociedad Colombiana de Cirugía Pediátrica
- Sociedad Colombiana de Cirugía Plástica, Estética, Maxilofacial y de la Mano
- Sociedad Colombiana de Oftalmología
- Sociedad Colombiana de Pediatría
- Sociedad Colombiana de Psicoanálisis
- Sociedad Colombiana de Urología
- Sociedad de Cirugía de Bogotá - Hospital San José

MEDICINA

Revista científica arbitrada de la Academia Nacional de Medicina de Colombia

Fundada como Revista Médica en 1873

www.revistamedicina.net

revistamedicina@anmdecolombia.org.co

730 ediciones, 583 de 1873; edición No. 152 desde 1978